

X

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

FONDÉES SOUS LE PATRONAGE DE **M. PASTEUR**

PAR

E. DUCLAUX

COMITÉ DE RÉDACTION

D^r CALMETTE, sous-directeur de l'Institut Pasteur ;

D^r L. MARTIN, sous-directeur de l'Institut Pasteur ;

D^r ROUX, directeur de l'Institut Pasteur ;

D^r VAILLARD, membre de l'Académie de Médecine.

QR
1
A475
v.37
1923
PER

TOME TRENTE-SEPTIÈME

1923

AVEC 10 PLANCHES

PARIS

MASSON ET C^{ie} ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain (6^e).

C

Digitized by the Internet Archive
in 2024

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

ECTODERMOSSES NEUROTROPES ÉTUDES SUR LA VACCINE

par C. LEVADITI et S. NICOLAU.

(Avec les planches I et II.)

Nous avons montré, avec M. Harvier, dans une note présentée à la *Société de Biologie* (1) le 16 juillet 1921, que le virus de la vaccine peut être cultivé dans le cerveau du lapin et qu'après plusieurs passages exclusivement cérébraux, il garde intégralement ses propriétés pathogènes (2). Calmette et Guérin (3) ont constaté, en 1901, que la vaccine, inoculée dans l'encéphale du lapin, s'y conservait au moins quatre jours. A. Marie (4) a vu, en 1920, que la même inoculation intracérébrale de pulpe vaccinale provoquait la mort de l'animal en quatre à cinq jours; il lui fut possible de réaliser plusieurs passages de cerveau à cerveau et de démontrer la filtrabilité du virus cérébral, ainsi que l'infectiosité de la moelle épinière (5).

(1) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 16 juillet 1921, 85, p. 345.

(2) Cf. également : LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *Ces Annales*, 1922, 36, nos 1 et 2, p. 63.

(3) CALMETTE et GUÉRIN. *Ces Annales*, 1901, 15, p. 161.

(4) A. MARIE. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1920, 83, p. 476.

(5) Les expériences publiées par M. A. Marie ne prouvent pas que l'infection engendrée par l'inoculation du virus vaccinal dans l'encéphale du lapin était due au germe de la vaccine. En effet, « cet auteur n'avait pas réussi, dans de multiples tentatives sur plusieurs espèces animales, à provoquer d'éruption vaccinale avec le virus cérébral » (A. MARIE, analyse du travail de Condrea,

Nos recherches ont montré qu'il n'était pas facile, au début, d'adapter au cerveau le virus de la vaccine, en inoculant, par voie cérébrale, la pulpe vaccinale, telle qu'elle est préparée pour la vaccination humaine. Nous avons été obligés de pratiquer d'abord des inoculations testiculaires [d'après la méthode indiquée par Henseval (1) et par Noguchi (2), méthode utilisée aussi par Harde (3) pour la culture du virus *in vitro*, au contact des éléments cellulaires]. La vaccine, puisée le deuxième ou le troisième jour, dans un testicule atteint d'orchite vaccinale (lapin), et inoculée dans le cerveau, se montrait pathogène (mort de l'animal du quatrième au sixième jour). Nous avons réalisé ainsi deux passages exclusivement cérébraux et constaté que le germe conservait toutes ses propriétés initiales; il engendrait, chez le lapin, non seulement la *kératite*, mais aussi une *belle éruption vaccinale cutanée* (procédé de Calmette et Guérin).

Etait-il possible de cultiver indéfiniment la vaccine par des passages uniquement cérébraux? Au début, la culture s'arrêtant au deuxième ou au troisième passage, nous étions obligés de recourir aux inoculations testiculaires, pour faire récupérer au virus son affinité cérébrale. Mais, par la suite, nous avons réussi à adapter d'une façon définitive le germe au tissu nerveux, et à pratiquer, en de longues séries, des passages de cerveau à cerveau, suivant le procédé utilisé pour l'entretien du virus rabique sur le lapin.

La préparation du virus vaccinal fixe (*neurovaccine*) nous a permis d'étudier un certain nombre de questions se rapportant

Bull. de l'Institut Pasteur, 1922, 20, p. 688). Le virus contenu dans le cerveau ne déterminait que la *kératite* et M. A. Marie n'a pas vérifié la nature vaccinale de cette *kératite*. On sait que certains ultravirus neurotropes, tels les virus de l'herpès et de l'encéphalite, provoquent des lésions cornéennes absolument semblables à celles qu'engendre la vaccine. Seules, les expériences d'immunité croisée permettent d'identifier le germe qui est l'agent provocateur de ces *kératites*. Or M. A. Marie ne semble pas avoir entrepris de telles expériences.

L'absence de propriétés vaccinogènes du virus de M. A. Marie d'une part, l'imprécision de l'étiologie de la *kératite* provoquée par ce virus d'autre part, laissent planer un certain doute sur la nature vaccinale de la maladie étudiée par cet auteur. Nos essais ont, pour la première fois, fourni la démonstration rigoureuse de la virulence de la vaccine pour le névraxe.

(1) HENSEVAL. *Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique*, séance du 24 septembre 1910.

(2) NOGUCHI. *Journ. of experim. Med.*, 1915, 21, p. 539.

(3) HARDE. *Jubilé de Metchnikoff*, 1915, p. 107.

aux propriétés de ce virus, à ses affinités tissulaires, à l'immu-

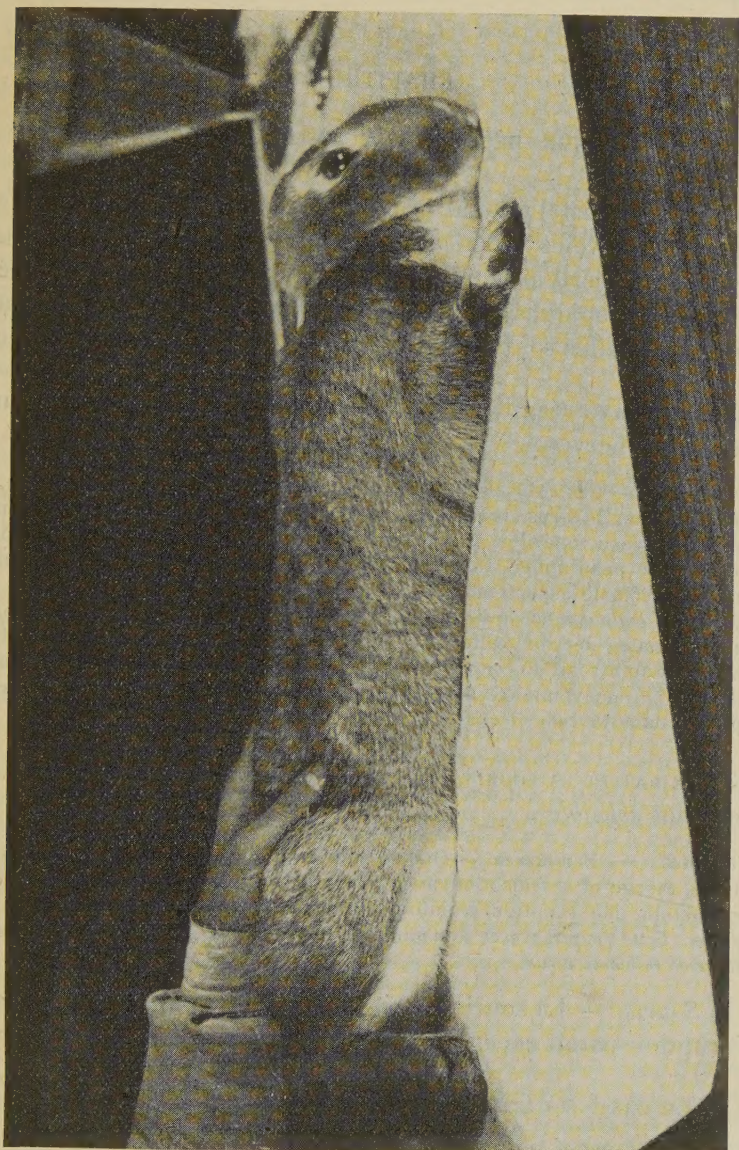


FIG. 1. — Lapin inoculé dans le cerveau avec la *neurovaccine*. Phase finale de la maladie.

nité antivaccinale, etc. Nos constatations ont été résumées dans une série de notes présentées à la *Société de Biologie* et à

l'*Académie des Sciences* (1); elles seront exposées en détail dans le présent mémoire.

CHAPITRE I

ANIMAUX RÉCEPTIFS A LA NEUROVACCINE.

1° Le LAPIN est l'animal le plus réceptif à la neurovaccine, inoculée par voies *intra-crânienne*, *cutanée* ou *intra-veineuse*. Nous avons décrit ailleurs (2) la symptomatologie et les caractères microscopiques de la vaccine cérébrale; nous montrerons plus loin quelles sont les particularités de l'éruption cutanée.

2° Le COBAYE réagit à l'inoculation de la neurovaccine dans les centres nerveux.

EXPÉRIENCE. — Les *cobayes* n° 1 et 2 reçoivent, par voie cérébrale, 0 c. c. 1 d'une émulsion de virus de passage. Ils succombent le deuxième jour. Cultures du cerveau : stériles. Le cerveau du *cobaye* n° 1 sert à infecter, par voie cutanée (peau épilée, rasée et scarifiée), le *lapin* 55/B. Celui-ci fait une éruption vaccinale assez confluyente.

L'examen histologique de l'encéphale du *cobaye* n° 1 montre les altérations neurovaccinales décrites ailleurs : méningite à mononucléaires et à polynucléaires, au niveau du *cortex* et des *septa*, encéphalite aiguë, foyers inflammatoires parenchymateux, manchons périvasculaires, absence de neurophagie dans la *zone élective*.

3° LE RAT ET LA SOURIS, inoculés sur le *revêtement cutané*, se montrent *sensibles*.

a) *Rat*. — EXPÉRIENCE. — Quatre rats sont infectés sur la peau (après épilage, rasage et scarification) avec du virus de passage. Le quatrième jour, on constate une éruption papulo-pustuleuse discrète, qui se recouvre de croûtes. Cette éruption crée l'immunité à l'égard d'une inoculation ultérieure faite avec le même virus.

b) *Souris*. — La souris réagit de la même manière que le rat. L'éruption paraît cependant plus discrète.

4° LE CHAT. — *L'inoculation de la neurovaccine dans le cer-*

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1921, 173, p. 870; 1922, 174, p. 249 et 778; *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, 85, p. 345; 1922, 86, p. 77, 233, 525, 563, 986, 989.

(2) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *Ces Annales*, 1922, 36, nos 1 et 2, p. 63.

veau du chat provoque la mort de l'animal par infection vaccinale du cerveau.

EXPÉRIENCE. — Un jeune chat reçoit, par voie cérébrale, 0 c. c. 2 de neurovaccine; malade le sixième jour, il meurt le septième. Cultures du cerveau : stériles. Une émulsion de son encéphale sert à inoculer, par la même voie, le *lapin* 74/H; celui-ci succombe le troisième jour (cultures stériles). Le cerveau de ce *lapin* est utilisé pour infecter, par voie cutanée, le *lapin* 94/H : éruption vaccinale confluyente, le troisième jour.

Examen histologique. — Le cerveau du chat montre des lésions très intenses : méningite à mononucléaires et à polynucléaires au niveau du *cortex* et le long des *septa*, encéphalite corticale à polynucléaires, manchons périvasculaires, foyers de macrophages à protoplasma vacuolaire contenant du pigment. Les cellules pyramidales montrent des signes nets de neurophagie : dégénérescence protoplasmique et accumulation de polynucléaires autour du neurone; certains de ces polynucléaires envahissent le corps cellulaire.

C'est la première fois que nous rencontrons de telles lésions neuronophagiques chez un animal inoculé dans l'encéphale avec la neurovaccine. Nous avons insisté antérieurement (1) sur la différence qu'il y avait lieu d'établir, à ce point de vue, entre les virus de l'herpès et de l'encéphalite, d'une part, le germe vaccinal, d'autre part. Tandis que les premiers provoquaient, chez le *lapin*, des altérations neuronophagiques intenses, principalement dans la *zone élective*, le dernier paraissait incapable d'engendrer de pareilles modifications. Or ceci est parfaitement exact pour tous les animaux, excepté pour le chat. Le fait que, chez cette espèce, la vaccine se comporte, au point de vue histo-pathologique, comme les germes du groupe herpès-encéphalite, prouve que les analogies entre ces virus sont des plus étroites.

5° LA GÉNISSE. — Les expériences entreprises par M. Guérin, à l'Institut Pasteur de Lille, avec notre neurovaccine ont montré ce qui suit :

EXPÉRIENCE I. — *Génisse bretonne*, en très bon état. Le 14 novembre 1921, on pratique 333 scarifications de 4 centimètres de longueur, dans lesquelles on insère la neurovaccine de passage. Récolte, le septième jour. On constate 83 pustules complètes, mais étroites et sans épaisseur; 208 pustules incomplètes; 42 pustules presque stériles. Total, en poids, 12 grammes de *pulpe*.

(1) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. Ces *Annales*, loc. cit.

EXPÉRIENCE II. — *Génisse normande*. Le 26 février 1922, on pratique sur le côté droit, 276 scarifications de 6 centimètres de longueur, dans lesquelles on insère la *lapine* (vaccine cutanée du lapin), recueillie le jour même. Sur le côté gauche, on fait le même nombre de scarifications avec la *neurovaccine* de passage. Récolte, le cinquième jour. A droite (*lapine*) : 276 pustules com-

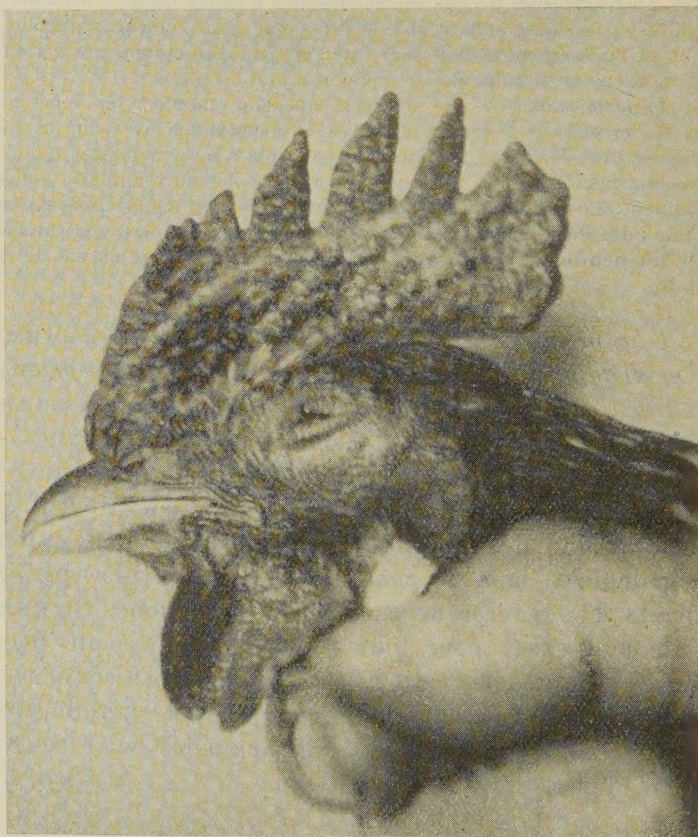


FIG. 2. — Éruption vaccinale sur la crête d'un coq.
Inoculation de *dermovaccine*.

plètes, larges et épaisses; *poids de la pulpe* : 210 grammes. A gauche (*neurovaccine*) : 217 pustules complètes, mais étroites et de peu de relief; 42 pustules incomplètes; 17 scarifications presque stériles; *poids de la pulpe* : 65 grammes.

Ces expériences montrent que la *neurovaccine* provoque, chez la *génisse*, des pustules cutanées sensiblement moins développées que celles déterminées par la vaccine cutanée du lapin; la quan-

tité de pulpe recueillie est notablement inférieure. S'agit-il d'une atténuation du virus cérébral, ou bien d'un appauvrissement en germes? L'expérience ne permet pas de résoudre cette question. Tout ce que l'on peut affirmer, c'est que, après un nouveau passage sur la génisse, la neurovaccine se comporte, chez cette espèce animale, comme la vaccine cutanée du lapin.

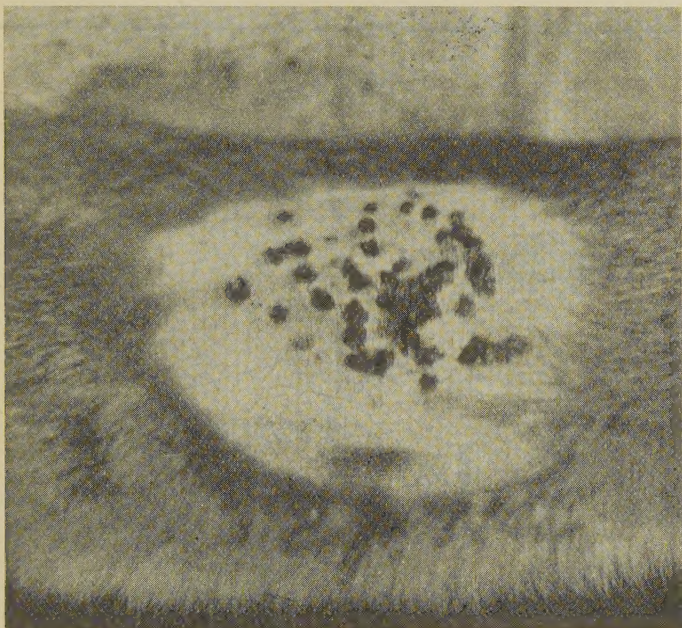


FIG. 3. — Éruption vaccinale sur la peau d'un lapin inoculé avec du virus prélevé sur la crête d'un coq infecté avec la *dermovaccine*.

EXPÉRIENCE. — On pratique, chez *une génisse*, 264 scarifications de 6 centimètres de longueur, sur chacune des moitiés ventrales. A droite, on insère de la *lapine* fraîche; à gauche, de la *neurovaccine*, ayant subi un premier passage sur la peau d'une autre génisse. Le jour de la récolte, il a été impossible de saisir la moindre différence entre les deux éruptions. Le poids respectif de pulpe a été : à droite, 210 grammes, à gauche, 190 grammes.

6° LA POULE. — Les essais sur la poule ont fourni des résultats remarquablement intéressants au sujet *des affinités cutanées de la neurovaccine*. Nous nous sommes servi de coqs, que nous avons inoculés soit sur la peau de la crête, soit dans le cerveau. De plus, nous avons employé deux sortes de vaccines :

1° NEUROVACCINE : virus fixe, passages exclusivement cérébraux.

2° DERMOVACCINE : le même virus, ayant subi un ou deux passages sur la peau du lapin et recueilli alors que l'éruption pustuleuse était parfaitement développée.

A. Inoculation par voie cutanée : DERMOVACCINE. — LORS-

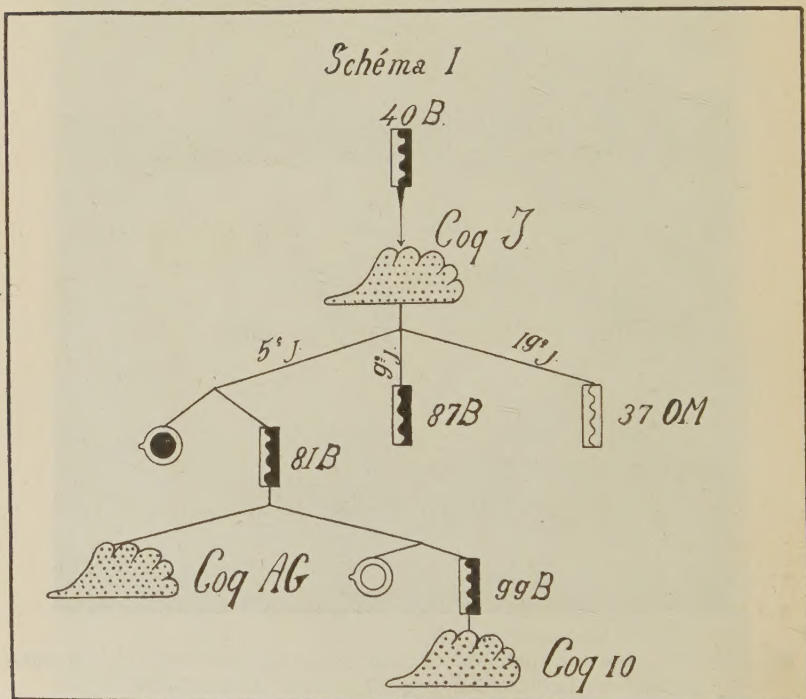


SCHÉMA 1. — Virulence de la dermovaccine pour le coq.

Noir et pointillé indique : éruption vaccinale ; blanc : absence de vaccine.

qu'on inocule la *dermovaccine* (par scarification) à la crête d'un coq, le résultat est positif ; une éruption vaccinale d'un type particulier apparaît, après une incubation de 4-5 jours (fig. 2).

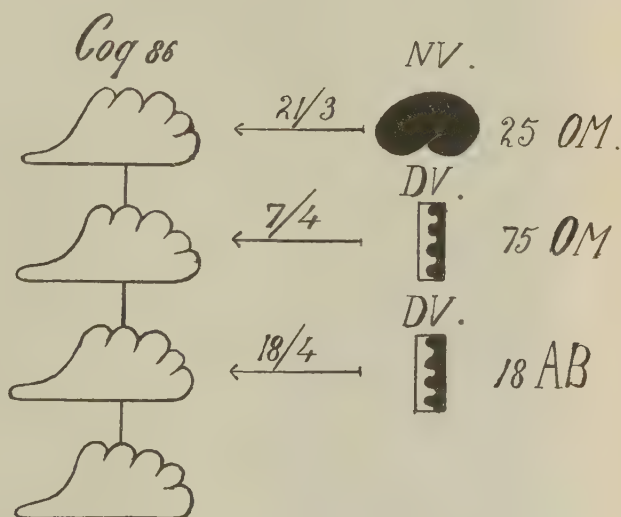
EXPÉRIENCE. — Dermovaccine du lapin 40/B. Inoculation à la crête du coq J, le 1^{er} mars 1922. Le quatrième jour, on constate de petites papules vésiculeuses le long des stries. L'éruption s'accroît le cinquième jour ; à ce moment, un léger raclage de l'épiderme surélevé laisse voir une surface

granuleuse rouge. Cette éruption se dessèche progressivement et guérit complètement le *dix-neuvième jour*.

S'agit-il d'une éruption vaccinale? Avec le contenu des vésicules du coq, un passage est effectué sur la peau et la cornée du lapin 81/B, le cinquième jour. L'animal réagit par une belle vaccine cutanée et une kératite intense (fig. 3).

Deux autres expériences, faites de la même manière, sur les coqs AG et n° 10, ont fourni des résultats identiques. Chez le premier, l'éruption a guéri au bout de *dix-huit jours*; chez le second, la vaccine, plus discrète,

Schéma II



SCHEMA 2. — Inoculation de *neurovaccine* sur la crête du coq 86.

Absence d'éruption vaccinale, mais création d'immunité.

s'est cicatrisée le *dix-septième jour*. Le schéma I rend compte de la marche de ces expériences :

Des inoculations répétées, faites sur la peau du lapin, avec le contenu des vésico-pustules du coq J, ont montré que le virus vaccinal persiste dans l'éruption le cinquième et le neuvième jour, pour disparaître le dix-neuvième jour, lors de la cicatrisation (Voy. schéma 1).

La vaccine cutanée du coq engendre l'immunité. En effet, les animaux guéris de dermovaccine résistent parfaitement à une infection ultérieure, pratiquée avec le même virus.

EXPÉRIENCE. — On se sert des coqs AG et n° 10, guéris de vaccine. Ils sont réinfectés avec la dermovaccine, les vingt-septième et vingt-huitième jours



FIG. 4. — Éruption vaccinale chez le singe (*Macacus cynomolgus* n° 17).
Inoculation de neurovaccine.

après l'inoculation première. Aucun d'eux ne réagit. Une nouvelle infection, pratiquée onze jours plus tard, fournit le même résultat négatif.

B. *Inoculation par voie cutanée : NEUROVACCINE.* — Par opposition à la dermovaccine, la neurovaccine, inoculée sur la crête d'un coq, se montre, en général, dépourvue de toute virulence

rarement, elle provoque une éruption très discrète, se traduisant par quelques papules avortées.

EXPÉRIENCE. — Le 5 avril 1922, on inocule la *neurovaccine* à la crête du *cog* n° 16. Aucune éruption jusqu'au 18 avril. A ce moment, on lui scarifie la crête avec de la *dermovaccine*. Les vésico-pustules débutent le quatrième



FIG. 5. — Éruption vaccinale chez le singe (*Macacus cynomolgus* n° 17).
Inoculation de neurovaccine.

jour et deviennent confluentes le huitième jour. Il s'agit d'une éruption vaccinale, puisque du matériel prélevé sur la crête, huit jours après la scarification, et inoculé sur la peau du *lapin* 78/AD, engendre une vaccine cutanée typique et confluyente.

La même expérience, répétée à quatre reprises, sur les *coqs* P, n° 72, n° 86 et n° 16, a fourni des résultats identiques.

Il est intéressant d'observer que, chez un de ces animaux

(coq n° 86), une première scarification avec la *neurovaccine* n'a pas déterminé d'éruption visible à l'œil nu, et cependant l'animal s'est montré réfractaire à deux inoculations ultérieures de *dermovaccine* (Cf. schéma 2, page 9).

Cette expérience semble prouver que, dans certaines conditions, la *neurovaccine*, tout en ne provoquant pas chez le coq de vésico-pustules appréciables macroscopiquement, peut créer l'immunité contre la *dermovaccine*. Le résultat est à rapprocher des faits relatés par Sato (1). L'auteur constate que la vaccine peut renforcer l'état réfractaire chez le lapin, sans que l'animal ait montré de manifestations cutanées visibles.

C. Inoculation par voie cérébrale : ni la dermovaccine, ni la neurovaccine ne sont pathogènes pour la poule, en injection intra-cérébrale.

EXPÉRIENCE I. — Le coq n° 48 reçoit, par voie intra-crânienne, une goutte de *neurovaccine*. Il paraît somnolent le deuxième jour, mais se remet le lendemain. L'animal meurt le quinzième jour. Son cerveau ne provoque pas d'éruption vaccinale sur la peau du lapin 36/A; l'examen histologique ne révèle aucune lésion cérébrale.

EXPÉRIENCE II. — Les coqs nos 50, 90 et 69 sont inoculés, par voie crânienne, avec la *dermovaccine*. Ils survivent, sans avoir montré de troubles apparents.

RÉSUMÉ. — Ces données offrent un intérêt tout particulier, au point de vue des modifications que peut subir le germe vaccinal, lorsqu'on l'adapte à un tissu pour lequel il n'offre, à l'origine, qu'une affinité faible, non obligatoire. En effet, la *neurovaccine*, acclimatée au névraxe par de multiples passages cérébraux, est incapable de se greffer sur l'ectoderme de la poule. Elle ne se souvient plus de ses affinités ectodermiques initiales. Tout au plus, est-elle capable de créer l'immunité contre sa « sœur aînée », la *dermovaccine*. Cette perte des affinités premières n'est cependant pas définitive. Il suffit que la *neurovaccine* cultive une ou deux fois sur le revêtement cutané du lapin (animal dont le névraxe a servi à l'adaptation cérébrale), pour que le virus récupère toutes ses propriétés. Nous reviendrons ultérieurement sur ce sujet.

7° *Le SINGE est sensible à l'inoculation cutanée de la neuro-*

(1) SATO. *Zeitschr. für Immunitätsforsch.*, Orig., 1921, 32, p. 481.

vaccine (1), mais supporte, sans réagir, l'injection intra-cérébrale du même virus.

EXPÉRIENCE. — *Macacus cynomolgus* n° 17. Trois échantillons de neurovaccine sont employés : a) émulsion cérébrale fraîche; b) émulsion cérébrale fraîche glycinée (1/2 de cerveau pour 10 cent. cubes de glycérine stérilisée); c) même émulsion glycinée conservée pendant dix jours à la glacière. L'animal est inoculé par scarification et aussi par frottement sur l'épiderme dénudé (après brûlure). Début des papules le deuxième jour. Belle éruption de vésico-pustules entourées d'une zone érythémateuse, le quatrième jour. Guérison sans cicatrices visibles, le dixième jour (fig. 4 et 5).

Macacus cynomolgus n° 22. — Inoculation intra-cérébrale de 0 c. 8 de neurovaccine. L'animal survit sans avoir montré de troubles apparents.

CONCLUSION. — L'ensemble de ces constatations précise ainsi la virulence de la neurovaccine pour les espèces animales auxquelles nous nous sommes adressés :

Virulence de la neurovaccine.

	VOIE CUTANÉE (Affinité ectodermique cutanée)	VOIE CÉRÉBRALE (Affinité neurotrophe)
	—	—
<i>Lapin</i>	+	+
<i>Cobaye</i>	+	+
<i>Rat</i>	+	—
<i>Souris</i>	+	—
<i>Chat</i>	0	+
<i>Génisse</i>	+	—
<i>Poule</i>	0	0
<i>Singe</i>	+	0

CHAPITRE II

VIRULENCE POUR L'HOMME

Grâce à l'obligeance de M. le professeur Brindeau et de M^{lle} Deslandes, de M. Guérin (Institut Pasteur de Lille), de M. le D^r A. Marie (Asile Sainte-Anne) et de M. le D^r Banu (Service de M. le professeur Le Lorier), nous avons pu déterminer, dans une première série de recherches, la virulence de la neurovaccine pour l'homme (2).

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1921, **173**, p. 870; *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, **86**, p. 77.

(2) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1922, **174**, p. 249.

1° NOUVEAU-NÉS. — *Boiv...*, âgé de cinq jours, est inoculé par M^{lle} Deslandes, au bras, avec une émulsion glycinée virulente de cerveau (14 novembre 1921). Le quatrième jour, apparition d'une vésicule entourée d'une aurole érythémateuse, qui grandit les jours suivants, devient ombi-



FIG. 6. — Pustule vaccinale (*neurovaccine*) chez l'enfant B... (huitième jour).

liquée et se transforme en pustule. Peu après, on constate une éruption de *vésicules secondaires* s'étendant sur une circonférence de 3 centimètres de diamètre. Le treizième jour, formation de croûtes qui se détachent dans la suite. Seule la vésico-pustule mère laisse une cicatrice relativement peu marquée: les vésicules secondaires guérissent sans traces visibles. Aucune réaction générale (fig. 6).

M. Banu a, de son côté, pratiqué 12 vaccinations chez des nouveau-nés âgés de quelques jours ; 8 furent couronnées de succès (soit 66 p. 100) ; les pustules ont eu un aspect normal.

2° NOURRISSONS. — M^{lle} Deslandes a vacciné 47 nourrissons



FIG. 7. — Deux vésico-pustules d'aspect normal chez un enfant inoculé avec la *neurovaccine*.

âgés de dix-sept jours à un an (la plupart de trois à quatre mois). Le vaccin dont elle s'est servie était une émulsion glycérocinée, conservée pendant trois, cinq, six, quinze et vingt-neuf jours à la température ordinaire. De ces 47 nourrissons, 36 ont pu être suivis.

Le résultat global a été : 27 succès et 11 insuccès, soit 71 p. 100 de vaccinations positives.

Caractères des vésico-pustules. — Dans la grande majorité des cas (22), les vésico-pustules ont revêtu un aspect normal et ont évolué comme une vaccine de moyenne intensité (fig. 7). Trois fois (11 p. 100) nous avons constaté l'apparition



FIG. 8. — Pustule mère et trois vésico-pustules secondaires chez un enfant inoculé avec la neurovaccine.

rition de vésicules secondaires, du type de celles décrites plus haut (Obs. Boie ; fig. 8 et 9). Enfin, dans *deux cas*, la réaction fut plus intense que d'habitude : érythème, confluence des pustules, œdème périphérique, sans tuméfaction ganglionnaire.

Ces phénomènes réactionnels se sont amendés rapidement

et n'ont été accompagnés d'aucun trouble dénotant une tendance à la généralisation.

Parmi ces 48 nourrissons, 12 avaient déjà été vaccinés *sans succès* alors qu'ils étaient âgés de quelques jours, à savoir 10 avec la vaccine habituelle et 2 avec la vaccine cérébrale. De ces 12 enfants, 7 ont réagi positivement quelques mois plus tard, avec notre vaccine ; ce sont précisément ceux qui avaient été inoculés sans succès avec la vaccine habituelle. Enfin, 2 nourrissons se sont montrés totalement réfractaires à deux reprises, vis-à-vis de la vaccine cérébrale (onze et vingt et un jours d'intervalle ; *immunité naturelle*).

M. Guérin (de Lille) a pratiqué, avec la neurovaccine, 4 primovaccinations et 9 revaccinations. Parmi les primo-vaccinés, 2 enfants ont montré 3 pustules « larges, plates, entourées d'œdème périphérique » ; un troisième a fait « 3 bonnes pustules », un quatrième « 3 pustules petites médiocres ». Quant aux revaccinés, cinq ont été réfractaires ; les autres ont présenté de toutes petites pustules.

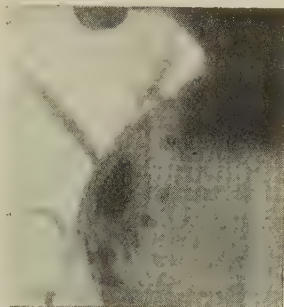


FIG. 9. — Réaction vaccinale forte chez un enfant inoculé avec la neurovaccine.

3^e ADULTES. — Nous avons vacciné, dans les services de M. A. Marie et L. Fournier, 40 sujets, adultes et vieillards, sans tenir compte des vaccinations antérieures. Les résultats positifs furent au nombre de 20, soit 50 pour 100 (fig. 10).

*
* *

Suivant nos indications, M. Jancou (1) a entrepris la vaccination des sujets hospitalisés dans le service de M. A. Marie, à l'asile Sainte-Anne et dans le service de M. le professeur Le Lorier. Voici la note qu'il a communiquée récemment à ce sujet :

(1) JANCOU. C. R. de la Soc. de Biol., 1922, 86, p. 910.

« Avec la vaccine de Levaditi-Nicolau, j'ai pratiqué des vaccinations sur nouveau-nés et adultes. Dans le service de M. le professeur Le Lorier, j'ai vacciné 30 nouveau-nés, dont 21 avec résultat positif (70 p. 100). Mais, comme ces nouveau-nés quittaient le service dix à quatorze jours après la naissance, on n'a pu suivre l'évolution des cas jusqu'à cicatrisation et guérison complète.

Dans le service de M. A. Marie, j'ai vacciné 289 adultes, par des scarifications du bras, à savoir : A l'*infirmerie*, 9 malades ont été vaccinés dont 5 avec succès (55 p. 100). Les lésions vaccinales ont eu une évolution normale : papule, vésicule, pustule, pustule ombiliquée, croûtes aboutissant à la cicatrisation. La zone inflammatoire a toujours été de dimensions et d'intensité normales.

Au *premier quartier* du service, 48 vaccinés, dont 11 avec succès (22,91 p. 100). On doit remarquer que les malades de ce quartier sont des travailleurs. La plupart d'entre eux, ayant fait la guerre, avaient déjà été vaccinés. C'est dans ce quartier que nous avons trouvé le seul cas de *vaccine intense*.

Chez le malade S..., les pustules vaccinales étaient entourées d'une zone inflammatoire, qui s'étendit ensuite sur la face externe du bras; les ganglions axillaires correspondants sont devenus palpables. Les pustules étaient surmontées d'une zone nécrotique brun-noirâtre de 1 centimètre de diamètre. Le malade a présenté un léger état de prostration, avec élévation thermique (38°-38°5). En appliquant des compresses humides, les phénomènes locaux ont cédé au bout de deux à trois jours et l'état général du malade redevenu normal. En quelques jours les croûtes sont tombées, laissant des surfaces cicatricielles lisses.

Au *deuxième quartier*, 44 vaccinés, dont 12 avec succès (27,3 p. 100). Les malades sont également des travailleurs.

Au *troisième quartier*, 58 vaccinés, dont 23 avec succès (39,60 p. 100). Parmi eux, 2 ont présenté des réactions plus intenses, avec des zones inflammatoires nettement circonscrites.

A l'*isolement*, sur 16 vaccinés, 8 ont fourni des résultats positifs (50 p. 100).

Au *quatrième quartier*, 70 vaccinés, dont 27 avec succès (38,57 p. 100). Dans un cas, la pustule initiale était entourée d'une dizaine de pustules secondaires qui n'ont laissé, par la suite, aucune trace de cicatrisation.

Au *cinquième quartier*, 43 vaccinés, dont 22 avec succès (51,46 p. 100). Dans 1 cas, le malade, à part la lésion pustuleuse au niveau de la scarification, présentait encore une petite



FIG. 10. — Trois pustules vaccinales ombiliquées chez un sujet vacciné avec la neurovaccine (service de M. le Dr L. Fournier).

pustule vaccinale à la tempe droite et une autre dans la région pectorale droite. Ces deux éléments isolés ne doivent pas être considérés comme le résultat d'une vaccine généralisée, mais seulement comme des lésions cutanées produites par auto-inoculation.

RÉSUMÉ. — Ayant vacciné, avec le virus vaccinal de Levaditi-Nicolau, 319 sujets (nouveau-nés et adultes), nous avons obtenu les résultats suivants :

Sur 30 nouveau-nés. 21 résultats positifs = 70 p. 100
 Sur 289 adultes 108 résultats positifs = 37 p. 100

En tout, sur 319 cas de vaccination, 129 résultats positifs, soit 40,44 p. 100.

Etant donné les sujets auxquels je me suis adressé : des nouveau-nés (on sait que la meilleure époque de vaccination est entre trois et six mois) et adultes, en grande partie déjà vaccinés, j'estime que la vaccine, adaptée au système nerveux du lapin, fournit des résultats au moins comparables à ceux que donne la vaccine habituelle. Le grand avantage consiste dans le fait que cette vaccine, étant dépourvue de tout germe secondaire, les cas de complication (œdème, inflammation) ne se produisent que chez les sujets hypersensibles à la vaccine ».

CONCLUSIONS. — *Le virus vaccinal, cultivé dans le cerveau du lapin depuis près d'un an n'a pas perdu sa virulence pour l'homme. Inoculé à des nouveau-nés, des nourrissons et des adultes, il engendre des vésico-pustules semblables à celles de la vaccine habituelle, évoluant comme elle, sans nulle tendance à la généralisation et, le plus souvent, exemptes de toute complication.* Il offre, sur la vaccine ordinaire, l'avantage d'être, sans addition d'antiseptique, d'une pureté absolue. Sa virulence est constante, ses propriétés vaccinales se conservent longtemps, tant à la glacière qu'à la température ordinaire. (Voyez p. 35).

CHAPITRE III

VOIES DE PÉNÉTRATION. LOCALISATION DE LA NEUROVACCINE SUR LES TISSUS DÉRIVÉS DE L'ECTODERME

1° VOIE CÉRÉBRALE. — La neurovaccine est virulente pour le lapin en injection intra-cérébrale. *L'inoculation du virus dans un des hémisphères cérébraux est rapidement suivie d'une propagation du germe à l'autre hémisphère.* Le cerveau tout entier

prend part à la culture et il en est de même de la moelle épinière (A. Marie).

EXPÉRIENCE. — Le lapin 18/Of reçoit, par voie intra-crânienne (hémisphère gauche), 0 c. c. 2 de virus de passage conservé dans la glycérine. Il est malade le cinquième jour et meurt le septième. Culture du cerveau : stérile. Les deux hémisphères sont inoculés séparément sur la peau épilée et rasée du lapin 74/Of. Résultat : *flanc gauche* (infecté avec l'hémisphère gauche) : belle éruption vaccinale confluyente. *Flanc droit* (inoculé avec l'hémisphère droit) : même résultat.

La neurovaccine, injectée dans l'encéphale du lapin, n'y reste pas localisée; le virus se généralise tôt ou tard dans l'organisme. En effet, si à un animal inoculé par voie crânienne on épile et on rase un segment de peau au niveau du flanc, on constate, au bout de quelques jours, l'apparition d'une éruption vaccinale discrète sur le revêtement cutané épilé (1).

EXPÉRIENCE. — On inocule au lapin 45/Of, par voie cérébrale, 0 c. c. 2 de neurovaccine. Epilage du flanc droit. Le sixième jour, on constate, sur la peau épilée, 3 à 4 pustules vaccinales typiques. L'animal succombe le septième jour; son cerveau se montre virulent.

Cette généralisation du virus s'accompagne d'une élimination du germe vaccinal par la salive, ainsi qu'il en résulte de l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE. — Les lapins 55/Oc et 56/Oc sont infectés par voie crânienne. Le premier meurt le quatrième jour, le second succombe le cinquième jour (le cerveau contient une riche culture de neurovaccine). Le premier, le deuxième et le troisième jour après l'inoculation, on prélève de la salive à l'aide d'un tampon monté et on l'inocule à des lapins neufs, sur la peau du flanc. Résultat :

SALIVE	LAPIN 55/Oc	LAPIN 56/Oc
—	—	—
de 24 heures .	Absence de vaccine. 0	Absence de vaccine. 0
du 2 ^e jour . .	1 pustule. +	Absence de vaccine. 0
du 3 ^e jour . .	Vaccine confluyente. +++++	15 pustules vaccinales. +++++

Cette expérience montre que *la neurovaccine, inoculée dans l'encéphale, apparaît dans la salive du lapin dès le troisième jour*. Cette élimination salivaire n'est pas constante.

2^o VOIE CORNÉENNE ET CUTANÉE. — La neurovaccine, malgré son adaptation au névraxe, ne subit aucune modification quant

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 77.

à ses affinités cornéenne et cutanée. Inoculée sur la *cornée* scarifiée, elle se comporte comme la vaccine souche (*dermo-vaccine*) et donne lieu à une *kératite* accompagnée de *conjonctivite purulente*. Il en est de même de l'inoculation sur la peau *épilée et rasée*; cette inoculation est suivie d'une éruption vaccinale plus ou moins confluent.

Par analogie avec ce qui a lieu lorsque la neurovaccine est introduite dans le cerveau, l'*infection vaccinale cutanée* est suivie d'une *généralisation du virus*, se manifestant par sa *localisation dans l'encéphale*.

EXPÉRIENCE. — Les lapins 50/Of et 53/Of sont infectés par voie cutanée. Le premier est sacrifié le quatrième jour, le second le septième jour, alors que tous deux présentent une belle éruption sur la peau. Leur cerveau sert à infecter, par voie cutanée, les lapins 81/Of et 88/Of. Le premier montre, le quatrième jour, 4 *pustules vaccinales*; le second offre, le cinquième jour, 2 *pustules* de même nature.

Cette pénétration de la neurovaccine dans le névraxe ne semble pas donner lieu à une culture cérébrale riche en germes.

3° VOIE SOUS-CUTANÉE. — Nous avons recherché ce qui a lieu lorsque la neurovaccine est injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané, en ayant soin d'éviter, pendant l'opération, la greffe du virus sur l'épiderme.

EXPÉRIENCE. — Lapin 14/Bc. Un petit segment de peau est épilé au niveau du flanc. Après asepsie de la peau, on introduit une aiguille fine et longue dans le tissu cellulaire sous-cutané; sitôt après, on injecte une petite quantité de neurovaccine, on retire rapidement l'aiguille et on brûle le point de pénétration. *Résultat*: le sixième jour, on constate, sur l'épiderme, une éruption de belles pustules petites et confluentes, entourant une pustule plus volumineuse. Celle-ci correspond exactement au point de pénétration de l'aiguille.

Dans une autre expérience, nous avons greffé, dans le tissu cellulaire sous-cutané du lapin, un fragment de *néoplasme épithélial* du rat, dans lequel une culture de virus vaccinal s'était opérée *in vivo* (1). Au bout de quelques jours, il est apparu une éruption vaccinale riche en papulo-pustules, sur toute la surface cutanée entourant la greffe.

Ces expériences montrent que la neurovaccine, injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané, ne tarde pas à gagner les couches

(1) LEVADITI et NICOLAU, Vaccine et néoplasmes. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1922, 174, p. 1649.

profondes de l'épiderme, en suivant, très vraisemblablement, les vaisseaux lymphatiques. Arrivé au contact de la couche de Malpighi, le virus s'y fixe, y pullule et donne lieu à des pustules, dont le point de départ est l'*ectoderme*, et non pas le *tissu cellulaire sous-cutané mésodermique*. Nous reviendrons ultérieurement sur ce sujet.

4° VOIE PÉRITONÉALE. — *La neurovaccine, introduite dans la cavité péritonéale du lapin, se montre totalement inoffensive.* Elle se comporte comme la dermovaccine, dont l'innocuité, par voie péritonéale, a été démontrée par Calmette et Guérin (1).

5° VOIE TRACHÉALE. — Si, à un lapin dont la peau du flanc a été préalablement épilée, on injecte la neurovaccine par voie trachéale, on constate une localisation du virus au niveau du segment cutané épilé. Il y a généralisation de l'infection (Cf. *injection intra-veineuse*).

EXPÉRIENCE. — Le lapin 83/F est infecté, par voie trachéale, après épilage préalable de la peau du flanc. Le neuvième jour, il apparaît, au niveau du segment cutané épilé, une éruption vaccinale typique. L'animal ne semble pas malade.

6° VOIE TESTICULAIRE. — Nous avons montré (2) que la neurovaccine, malgré l'adaptation au névraxe, conserve son affinité pour le testicule. Injectée dans la glande séminale, elle donne lieu à une véritable orchite du type de celle décrite par Henseval et Noguchi. Y a-t-il, dans ces cas, généralisation du virus? Peut-on déceler la vaccine dans le cerveau, par exemple?

EXPÉRIENCE. — a) Le lapin 73/O reçoit, dans le testicule droit, 0 c. 5 de neurovaccine. Orchite et œdème du scrotum, le quatrième jour. L'animal meurt le sixième jour (culture du cerveau : stérile). Son encéphale sert à infecter, par voie cutanée, le lapin 33/Oc. Celui-ci fait une éruption vaccinale confluyente le quatrième jour.

b) Les lapins 2/B et 4/B sont inoculés dans le testicule, avec la neurovaccine (0 c. c. 5). Au lapin 4/B, on injecte, en même temps, dans le cerveau, 0 c. c. 3 de bouillon stérile (3), puis on épile la peau du flanc.

Les deux animaux montrent, le troisième jour, une belle orchite vaccinale. Le premier meurt le cinquième jour (culture cérébrale stérile); le second est

(1) CALMETTE et GUÉRIN. Ces *Annales*, 1901, 15, p. 160.

(2) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *Loc. cit.*

(3) Nous indiquerons plus loin les raisons de cette injection de bouillon dans le cerveau.

sacrifié au même moment, alors que, sur sa peau, on constatait une éruption riche en éléments pustuleux. Leur cerveau sert à infecter, par voie cutanée, les lapins 25/B et 23/B, qui, tous deux, réagissent par une belle éruption vaccinale confluyente. L'examen histologique des encéphales des lapins 2/B et 4/B montre des lésions intenses.

Ces expériences prouvent que *la neurovaccine, injectée dans le testicule du lapin, y détermine une orchite vaccinale typique; de plus, elle se généralise, pour se localiser, d'une part, dans l'ectoderme cutané, préalablement irrité, d'autre part, dans le névraxe.*

7° VOIE DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES. — Les analogies entre la neurovaccine et les virus des *ectodermoses neurotropes* (rage, poliomyélite, herpès, encéphalite) nous ont suggéré l'idée de rechercher si la vaccine cérébrale était virulente par injection dans un nerf périphérique. On sait, en effet, que les virus neurotropes cheminent le long des nerfs, afin d'atteindre le système nerveux central [le fait a été démontré par Leiner et Wiesner (1) et par Landsteiner et Levaditi (2) pour la *poliomyélite*; par Levaditi, Harvier et Nicolau (3) pour l'*herpès* et l'*encéphalite*].

EXPÉRIENCE. — On injecte quelques gouttes de neurovaccine dans le *nerf sciatique* droit du lapin 13/Ag. L'animal meurt le seizième jour. Son cerveau et sa moelle épinière servent à inoculer, par voie cutanée et cornéenne, le lapin 87/Ag. L'encéphale est inoculé sur le flanc et la cornée droits; la moelle est appliquée sur le flanc et la cornée opposés. Le cinquième jour, on constate, sur la peau de chaque flanc, trois pustules vaccinales; kératite bilatérale.

Il en résulte que *la neurovaccine, injectée dans le nerf sciatique, ne s'y cantonne pas, mais se généralise et envahit le système nerveux central (cerveau et moelle épinière).* Elle se comporte, à ce point de vue, comme les virus de l'herpès et de l'encéphalite, lesquels, inoculés sur la peau, provoquent une éruption cutanée et la mort des animaux avec des phénomènes de paralysie flasque (Levaditi et Nicolau). Ces virus

(1) LEINER et WIESNER, Studien über die Heine - Medin'sche Krankheit (Poliomyelitis acuta). *Deuticke*, Vienne, 1911.

(2) LANDSTEINER et LEVADITI. Dans LEVADITI, Etude expérimentale de la poliomyélite aiguë. *La Presse Médicale*, 1910, nos 33 et 41.

(3) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. Ces *Annales*, 1920, 34, p. 911.

envahissent la moelle épinière, en cheminant le long des nerfs qui la relie au revêtement cutané.

La moelle épinière participe d'ailleurs constamment au processus infectieux du névraxe, déterminé par la neurovaccine. L'inoculation à l'animal (Marie, Levaditi et Nicolau), ainsi que l'examen histologique en font foi. En ce qui concerne les *lésions médullaires*, nos recherches nous ont permis de constater ce qui suit :

Chez un animal infecté par voie crânienne, la moelle montre une méningite intense (périnévrile radulaire) à mononucléaires et à polynucléaires. Il existe des manchons périvasculaires à mononucléaires au niveau des cornes postérieures et dans les cordons latéraux. Ça et là, on décèle des foyers inflammatoires dans les cornes postérieures. Aucune lésion dans les cornes antérieures; *absence complète d'altération des cellules nerveuses et de neuronophagie*.

Il s'agit, en somme, d'une *méningo-myélite*, qui est loin d'atteindre le degré de celle qui caractérise la poliomyélite du singe ou de l'homme. La neuronophagie, si marquée dans cette dernière infection, est totalement absente avec la neurovaccine.

8° VOIE INTRA-VEINEUSE. — Lorsqu'on injecte la neurovaccine dans le torrent circulatoire du lapin, elle se comporte comme la dermovaccine, au point de vue de ses localisations sur le segment externe de l'ectoderme. Calmette et Guérin (1) ont montré que si, à un lapin dont on a épilé et rasé un segment cutané, on inocule la *vaccine* dans la circulation générale, le virus se localise sur ce segment, pour y déterminer des pustules vaccinales plus ou moins confluentes. L. Camus (2) a confirmé ces constatations et, de plus, a établi que l'injection intra-veineuse de dermovaccine homogénéisée détermine, chez le lapin, une éruption vaccinale au niveau des lèvres, de la langue et des organes génitaux. Comment se comporte, à ce point de vue, la neurovaccine?

EXPÉRIENCE. — Le *lapin 39/Af* reçoit, dans la veine marginale de l'oreille, 1 c. c. 5 de neurovaccine centrifugée (après épilage préalable de la peau du flanc).

(1) CALMETTE et GUÉRIN. *Loc. cit.*

(2) L. CAMUS. *Journ. de Physiologie et de Pathologie générales*, 1917-1918, 17, p. 244.

Le quatrième jour, on constate une belle éruption vaccinale sur le revêtement cutané épilé. *Cette éruption n'est pas strictement localisée sur ce segment de peau : çà et là, sur l'abdomen et sur la peau du dos ou des cuisses, on observe des papulo-pustules disséminées* (fig. 11).

Cette expérience, répétée un grand nombre de fois, a toujours fourni le même résultat. Elle montre que *le germe de la vaccine, introduit dans la circulation, se localise sur le segment cutané de l'ectoderme, surtout si l'épiderme a été irrité par l'ar-*

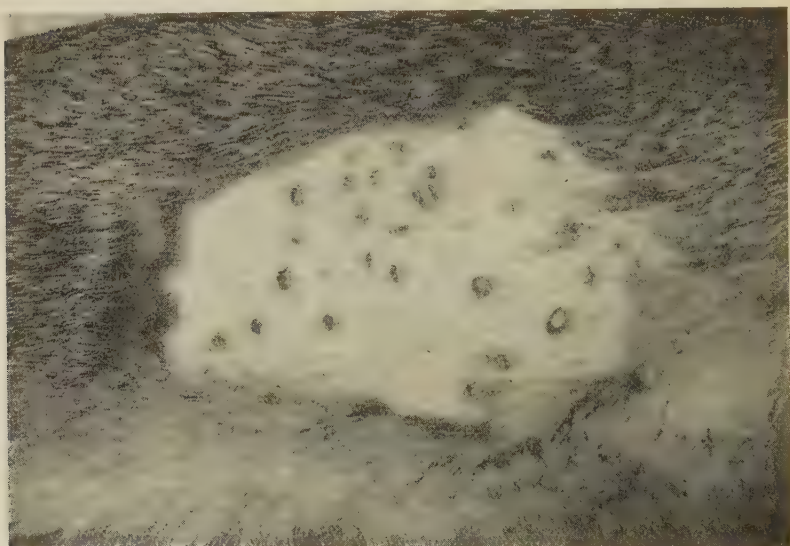


FIG. 11. — Localisation cutanée de la vaccine après injection intra-veineuse de neurovaccine.

rachement des poils (1), ou de tout autre manière. Comment se comporte, à ce point de vue, le segment cornéen du même ectoderme ?

Quand on injecte la neurovaccine dans les veines d'un lapin dont la cornée est normale, on ne constate, en général, aucune localisation du germe au niveau de l'œil. Cette localisation n'a lieu qu'après une irritation préalable de l'épithélium cornéen (une simple scarification suffit). Rappelons qu'une

(1) Le rasage de la peau, recommandé par Calmette et Guérin, n'est pas indispensable.

constatation analogue a été faite, avec la vaccine ordinaire, par Gins (1).

EXPÉRIENCE. — Le lapin 74/B reçoit, dans la veine marginale de l'oreille, 1 c. c. 5 de neurovaccine centrifugée. On scarifie stérilement la cornée droite. Le troisième jour, on constate une irritation de l'œil et un léger trouble de la cornée. Celle-ci s'opacifie les jours suivants. *Kératite vaccinale* le cinquième jour.

Le même effet peut être obtenu en irritant l'épithélium cornéen et conjonctival, au moyen des *Rayons X*.

EXPÉRIENCE. — Grâce à l'obligeance de M. le Dr Ménard, chef du Service radiologique de l'hôpital Cochin, il nous a été possible de soumettre à des irradiations répétées la cornée droite du lapin 53/OM.

DATES	INTENSITÉ	DURÉE	LONGUEUR D'ÉTINCELLE
—	—	—	—
10 mars 1922...	3 milli.	20 minutes.	21 centimètres.
13 —	3 —	20 —	21 —
15 —	3 —	20 —	19 —
17 —	3 —	20 —	20 —
20 —	3 —	20 —	20 —
22 —	3 —	10 —	19 —

Le 30 mars, l'animal montre une *blépharite* intense. Le pus, inoculé sur la peau du lapin 53/OM, ne donne lieu à aucune éruption vaccinale. Le même jour, on injecte dans la veine de l'oreille du lapin 53/OM, 1 cent. cube de neurovaccine centrifugée (après épilage préalable de la peau du flanc). Eruption vaccinale intense au niveau du revêtement cutané épilé. Le cinquième jour, on recherche la vaccine dans le pus conjonctival de l'œil irradié, en inoculant ce pus sur la peau du lapin 81/OM. *Le résultat est nettement positif* : ce lapin réagit par une belle éruption confluyente de vaccine.

Ces expériences montrent que la neurovaccine, injectée dans la circulation générale, se localise sur l'ectoderme, afin de satisfaire ses affinités électives pour les éléments épithéliaux de la peau et de la cornée. Cette localisation est facilitée par une irritation préalable des cellules épithéliales [scarification, arrachement des poils, ou irradiation par les rayons X] (2). Nous étudierons ultérieurement le mécanisme de cette action favorisante de l'irritation (*Chapitre VII*).

(1) GINS, cité d'après DOERR et VÖCHTING. *Revue générale d'Ophthalmologie*, 1920, 34, p. 415.

(2) L. CAMUS a constaté que les *naevi*, les brûlures ou l'application de chloroforme sur la peau facilitent la localisation cutanée de la vaccine inoculée dans les veines.

9° VOIE BUCCALE. — Nous avons vu, précédemment, que le virus vaccinal offre une affinité marquée pour les tissus dérivés des segments cutané et cornéen de l'ectoderme. *Comment se comporte-t-il vis-à-vis des muqueuses qui proviennent du segment bucco-pharyngé du même ectoderme?* Afin d'élucider ce problème, nous avons badigeonné la cavité buccale des lapins avec de la neurovaccine concentrée, et nous avons recherché la

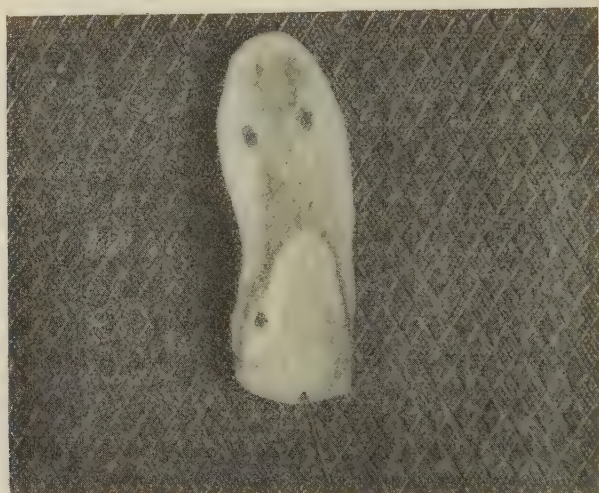


FIG. 12. — Trois pustules vaccinales sur la muqueuse buccale du *Lapin 40/Oc*.

teneur de la salive en virus. Les résultats sont consignés dans le protocole suivant :

EXPÉRIENCE. — *Lapins 56/0 et 40/Oc* : badigeonnage buccal. Examen de la salive par inoculation cutanée à des lapins neufs :

SALIVE	LAPIN 56/Oc		LAPIN 40/Oc	
—	—		—	
de 48 heures.	Absence de vaccine.	0	Présence de vaccine.	+
de 4 jours. . .	Rares pustules vacc.	++	Non examinée . . .	—
de 5 jours . .	Non examinée . . .	—	Vaccine abondante.	++++
de 7 jours . .	Rares pustules. . .	++	Vaccine abondante.	++++
de 9 jours . .	Vaccine abondante.	++++		

Le *lapin 40/Oc* est sacrifié le septième jour. On découvre, sur la partie antérieure de la langue, deux grosses pustules, dont la nature vaccinale est démontrée par l'examen histologique (fig. 12; planche I, fig. 9).

Il en résulte que *la neurovaccine, déposée sur le segment bucco-pharyngé de l'ectoderme, se comporte comme si elle avait été inoculée sur la peau ou la cornée, préalablement scarifiées : elle s'y greffe, engendre des pustules et infecte la salive.* Celle-ci devient virulente à partir du deuxième jour ; sa teneur en éléments vaccinaux est considérable le septième jour.

On saisit l'analogie entre le virus vaccinal et les ultravirus du groupe des *ectodermoses neurotropes* (herpès, encéphalite) (1). Nous avons montré, à ce sujet, que l'ultravirus de l'encéphalite pullule dans la salive des porteurs de germes (2) et qu'il y vit à l'état saprophytique, au contact des épithéliums de la muqueuse buccale. *La vaccine se comporte de même, ce qui dénote l'affinité de ces virus pour tous les épithéliums dérivés de l'ectoderme.*

10° INFECTION PAR CONTACT.

— L'infection par contact peut être réalisée expérimentalement avec la neurovaccine, ainsi qu'il résulte de l'essai suivant :

EXPÉRIENCE. — Le *lapin 67/H*, dont on a épilé préalablement la peau du flanc, est mis en contact, dans la même cage, avec le *lapin 52/H*, porteur

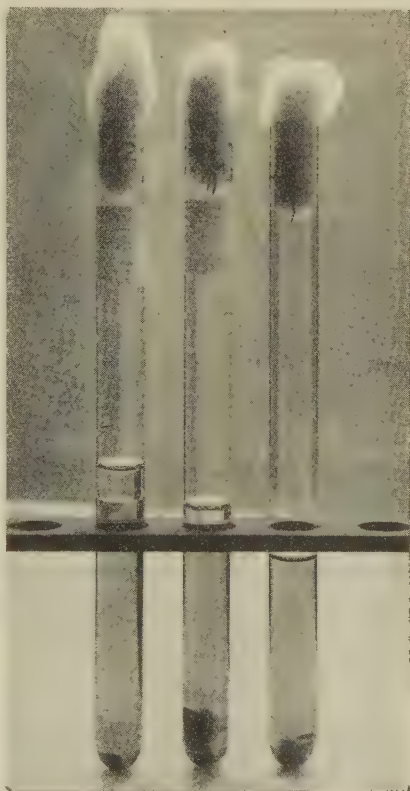


FIG. 13. — Des fragments de cerveau de lapins morts d'encéphalite neurovaccinale sont placés dans le bouillon ; ils restent indéfiniment stériles.

(1) Et peut-être aussi la *rage*.

(2) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. Ces *Annales*, loc. cit.

d'une belle éruption vaccinale cutanée. Le septième jour, on constate deux petites pustules vaccinales sur le revêtement cutané épilé du *lapin* 67/H.

Le mécanisme de l'infection par contact sera examiné plus loin.

CHAPITRE IV

PROPRIÉTÉS DE LA NEUROVACCINE

1° VIRUS FIXE. — L'inoculation intra-cérébrale, faite en séries régulières pendant quatorze mois, a permis d'obtenir un virus comparable, au point de vue de sa virulence invariable, au virus rabique fixe (1). A l'heure présente, nous sommes à notre deux cent huitième passage de cerveau à cerveau. Actuellement, il suffit de triturer avec de l'eau salée isotonique un petit fragment d'encéphale provenant d'un animal mort de vaccine cérébrale, et d'inoculer l'émulsion (0 c. c. 2) dans le cerveau d'un lapin neuf, pour conférer à ce dernier une vaccine mortelle.

Voici, pour les cent premières inoculations, faites en quatre séries parallèles, le nombre de jours qui se sont écoulés depuis l'inoculation jusqu'à la mort de l'animal.

1 jour.	2 lapins
2 jours	1 —
3 —	4 —
4 —	25 —
5 —	25 —
6 —	22 —
7 —	13 —
8 —	4 —
9 —	2 —
10 —	1 —
11 —	1 —

La courbe ci-après rend compte de la mortalité des lapins atteints de vaccine cérébrale (courbe 1).

Ces données montrent que la plupart des animaux inoculés dans l'encéphale ont succombé du quatrième au septième jour (85 p. 100), avec un maximum entre le quatrième et le sixième

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 77.

jour (77). Il est rare que la vaccine cérébrale tue avant le troisième ou le quatrième jour (7 p. 100), ou après le septième jour (8 p. 100). Il est donc évident que notre virus, cultivé dans l'encéphale depuis le 6 mai 1921, a acquis une virulence d'une régularité frappante, au cours de la première centaine de passages.

Cette fixité du pouvoir pathogène est devenue plus nette encore au cours de la *seconde centaine* de passages, ainsi qu'il résulte des chiffres suivants :

Animaux morts le 1 ^{er} jour.	1
— — 2 ^e —	1
— — 3 ^e —	14
— — 4 ^e —	38
— — 5 ^e —	34
— — 6 ^e —	10
— — 7 ^e —	1
— — 8 ^e —	1
— — 9-11 ^e —	0

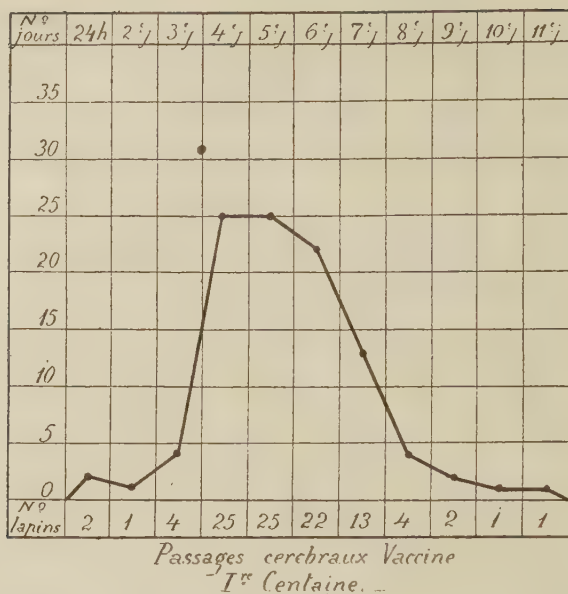
La plupart des lapins sont morts entre le quatrième et le cinquième jour (72 p. 100, au lieu de 50 p. 100 de la première centaine); 14 p. 100 ont succombé le troisième jour (4 p. 100 dans la première série); 10 p. 100 sont morts le sixième jour (au lieu de 22 p. 100 de la première série); 1 p. 100 sont morts le septième jour (au lieu de 13 p. 100 de la première centaine). La courbe 2 rend compte de la mortalité au cours de la deuxième centaine de passages. La mortalité moyenne des deux cents passages effectués jusqu'à présent est résumée dans les courbes 3 et 4 (p. 32 et 33).

Nous sommes donc en possession d'un virus vaccinal fixe, dont la virulence offre une régularité pour ainsi dire parfaite.

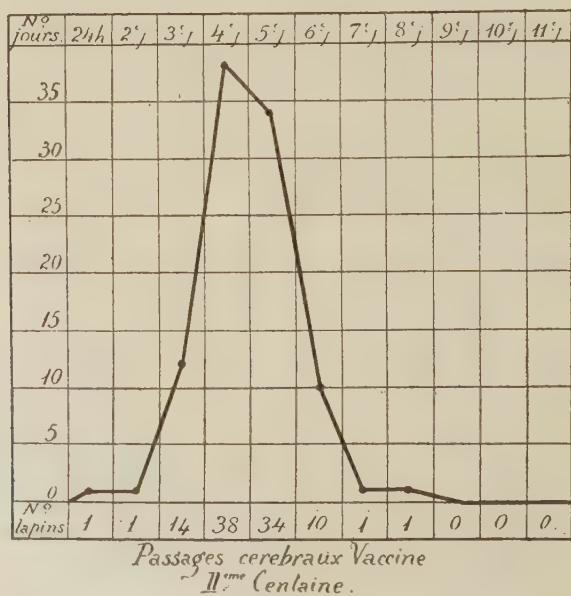
2° DEGRÉ DE LA VIRULENCE (1). — Pour déterminer le degré de la virulence, nous avons inoculé à des lapins soit par voie crânienne, soit par voie cutanée, des *dilutions variables d'émulsion cérébrale fraîche* (encéphale conservé vingt-quatre heures à la glacière).

EXPÉRIENCE I. — Essai fait le 1^{er} novembre 1921, soit après *six mois* de passages cérébraux. Inoculation cutanée de dilutions au 1/5, au 1/50, au

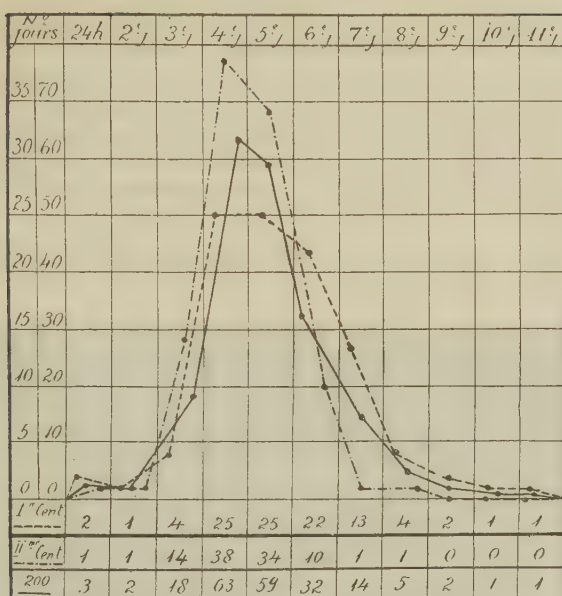
(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 525.



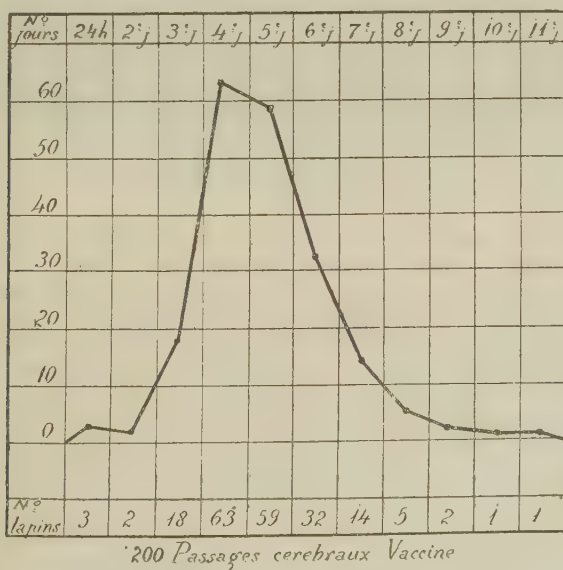
COURBE 1. — Mortalité des lapins inoculés par voie cérébrale (1^{re} centaine).



COURBE 2 — Mortalité des lapins inoculés par voie cérébrale; 2^e centaine.



COURBE 3. — Mortalité des lapins inoculés par voie cérébrale; 1^{re} centaine, 2^e centaine et moyenne.



COURBE 4. — Moyenne de la mortalité des lapins inoculés par voie cérébrale (1^{re} et 2^e centaines).

1/100 et au 1/1.000. Belle éruption vaccinale presque confluyente, quel que soit le titre de la dilution employée. *Activité du virus : au moins à 1/1.000.*

EXPÉRIENCE II. — Essai fait le 18 janvier 1922, soit après huit mois de passages cérébraux. Dilutions au 1/10, au 1/100, au 1/500, au 1/1.000, au 1/5.000 et au 1/10.000; inoculation cutanée. Toutes les dilutions ont provoqué, dès le troisième jour, une éruption vaccinale presque confluyente (4 à 5 pustules par centimètre carré, avec la dilution au 1/10.000). *Activité du virus : au moins 1/10.000 (fig. 14 et 15).*

EXPÉRIENCE III. — Essai fait le 8 février, soit après neuf mois de passages cérébraux. Nous nous sommes servis de dilutions au 1/50.000 et au 1/100.000,

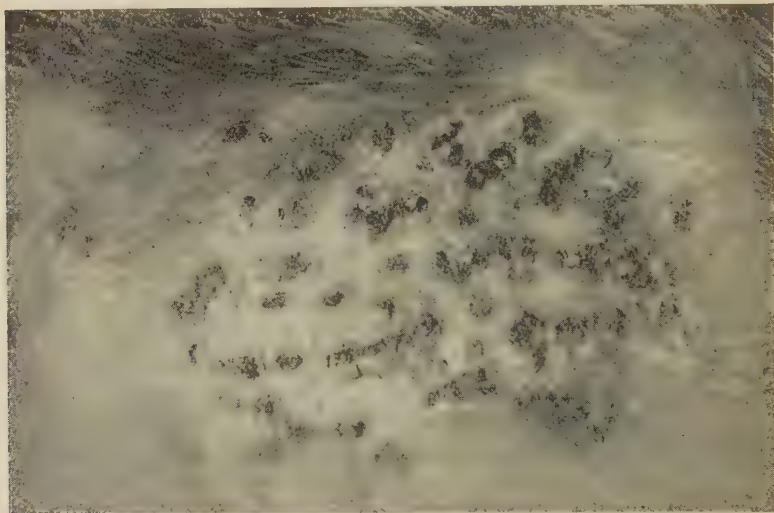


FIG. 14. — Éruption après inoculation cutanée d'une dilution de neurovaccine à 1/5.000.

dont nous avons apprécié la virulence, tant pour le revêtement cutané que pour le cerveau. Le lapin 72/Oc reçoit, par voie cérébrale, 0 c. c. 2 de la dilution au 1/50.000; la même dilution est inoculée sur la peau du lapin 3/B. Ce dernier fait, le quatrième jour, une belle éruption de pustules isolées, mais très rapprochées l'une de l'autre : le lapin 72/Oc meurt le septième jour, avec des lésions vaccinales de l'encéphale. La dilution au 1/100.000 est inoculée dans le cerveau du lapin 75/Oc (0 c. c. 2) et sur la peau du lapin 3/B. Ce dernier montre trois pustules cutanées; le lapin 75/Oc succombe le septième jour, avec lésions vaccinales des méninges. Son cerveau, inoculé par voie cutanée, au lapin 36/B, engendre une belle éruption vaccinale confluyente. *Activité pour le cerveau : 1/100.000. Activité pour la peau : 1/50.000 à 1/100.000.*

Ces expériences montrent qu'après neuf mois de passages cérébraux, la neurovaccine offre une virulence des plus marquées,

tant pour la peau (1/50.000) que pour le cerveau (au moins 1/100.000). Le virus semble plus virulent pour le névraxe que pour le revêtement cutané.

3° CONSERVATION DANS LA GLYCÉRINE. — EXPÉRIENCE. — Depuis le 6 mai 1921, à l'occasion de chaque passage cérébral, un fragment d'encéphale était placé dans la glycérine et conservé à la glacière. Le 8 février 1922, nous avons éprouvé la virulence pour le cerveau et pour la peau de quatre de ces fragments.

a) Fragment conservé *deux cent cinq jours* : inoculation sur la peau du *lapin*



FIG. 15. — Éruption après inoculation cutanée d'une dilution de neurovaccine à 1/10.000.

30/Oc : 12 pustules. Injection de 0 c. c. 2 dans le cerveau du *lapin*. 25/Oc : mort de l'animal le douzième jour. Son cerveau, inoculé sous la peau du *lapin* 81/O, provoque l'apparition de douze pustules.

b) Fragment conservé *cent cinquante-huit jours* ; inoculation sur la peau du *lapin* 26/Oc ; éruption confluyente le cinquième jour. Injection dans le cerveau du *lapin* 32/Oc ; mort de l'animal le septième jour. Son cerveau, inoculé sur la peau du *lapin* 71/Oc, provoque, le troisième jour, une éruption vaccinale confluyente.

c) Fragment conservé *quatre-vingt-douze jours* ; inoculation sur la peau du *lapin* 29/Oc : seize pustules. Injection dans le cerveau du *lapin* 27/Oc : mort de l'animal le neuvième jour.

d) Fragment conservé *vingt-neuf jours* ; inoculation sur la peau du *lapin*

28/Oc; éruption confluyente le troisième jour. Injection dans le cerveau du lapin 31/Oc; mort de l'animal le huitième jour.

Ces expériences prouvent que *la neurovaccine, conservée dans la glycérine, à la glacière, garde sa virulence, tant pour la peau que pour le cerveau, au moins pendant deux cent cinq jours.*

4° ACTION DU JAUNE D'ŒUF ET DE LA LÉCITHINE. — Nous avons étudié, dans le but d'une utilisation pratique pour la conservation de la neurovaccine, l'action exercée *in vitro* par le *jaune d'œuf* et la *lécithine*. Voici les résultats obtenus :

EXPÉRIENCE. — La moitié du cerveau du lapin 84/Bf (*virus fixe*) est triturée finement dans un mortier, puis mélangée à un *jaune d'œuf* et à 5 centimètres cubes de *glycérine pure*, stérilisée. Le mélange est conservé à la température de la glacière. Essai de virulence par voie cutanée (*lapin*):

1° Immédiatement.	Lapin 14/Mff. .	Vacc. confluyente.	++++
2° Après 7 j. de conservation.	Lapin 48/Mff. .	—	++++
3° — 14 j. —	Lapin 82/Mff. .	—	++++
4° — 22 j. —	Lapin 10/M. .	—	++++
5° — 31 j. —	Lapin 48/M. .	—	++++
6° — 42 j. —	Lapin 20/O. .	—	++++

EXPÉRIENCE II. — La moitié du cerveau du lapin 34/M (*virus fixe*) est triturée finement, puis émulsionnée avec le même volume de *lécithine pure* (Billon). Essai de la virulence par inoculation cutanée au lapin.

Immédiatement: lapin 56/M: éruption vaccinale confluyente. ++++

Après six jours de conservation à la glacière: lapin 3/O: éruption vaccinale confluyente. ++++

Ces essais montrent que *la neurovaccine, additionnée de jaune d'œuf glycérimé ou de lécithine, conserve longtemps sa virulence à la température de la glacière (au moins quarante-deux jours pour le jaune d'œuf).*

• 5° FILTRABILITÉ (1). — *La neurovaccine, préalablement diluée avec de l'eau salée isotonique, filtre difficilement à travers les bougies Chamberland.* Nous n'avons obtenu qu'un seul résultat positif, en nous servant d'une bougie Chamberland n° 1; dans cette expérience, le filtrat, stérile, s'est montré virulent tant par voie cérébrale que par voie cutanée.

(1) Cf. au sujet de la *filtrabilité du virus vaccinal*: NEGRI. *Gazz. med. Ital.*, 1905, n° 13; NICOLLE et ADIL-BEY. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1906, séance du 24 décembre; CASAGRANDE. *Ann. d'Igiene*, 1906, fasc. 3, p. 605.

EXPÉRIENCE. — Des fragments d'encéphale provenant de trois lapins morts d'encéphalite vaccinale, sont finement triturés et dilués avec de l'eau salée isotonique (30 cent. cubes environ). L'émulsion est centrifugée; le liquide clair surnageant est filtré à travers une bougie Chamberland n° 1. Le filtrat (stérile) est inoculé dans le *cerveau* du lapin 23/Oc, et sur la *peau* du lapin 24/Oc. Le premier meurt le sixième jour d'encéphalite vaccinale, le second fait une assez belle éruption de vaccine cutanée.

Plusieurs essais de filtration, faits avec des bougies Chamberland n°s 2 et 3, ont fourni des résultats totalement négatifs. Il en résulte *que la neurovaccine ne paraît pas traverser les bougies en porcelaine plus facilement que la dermovaccine* (1).

CONCLUSIONS. — *La neurovaccine est un virus fixe, comparable au virus rabique, et doué d'une grande virulence, tant par voie cérébrale que par voie cutanée. Elle se conserve pendant longtemps dans la glycérine ou le jaune d'œuf glycérimé.*

CHAPITRE V

COMPARAISON ENTRE LA NEUROVACCINE ET LA DERMOVACCINE

L'étude des propriétés de la neurovaccine nous a montré que l'adaptation du virus vaccinal au névraxe imprime au germe initial des modifications appréciables. Ces modifications concernent *l'aspect macroscopique et microscopique des lésions cutanées, l'affinité neurotrophe et dermatrophe, la manière dont le virus se comporte à l'égard de certains agents physiques et chimiques.* Nous les examinerons au cours de ce *Chapitre*.

1° ASPECT DES LÉSIONS CUTANÉES. — a) *Aspect macroscopique.* Dès le début de nos recherches, nous nous sommes aperçu que la *neurovaccine* engendre, sur la peau épilée, rasée et scarifiée du lapin, des vésico-pustules dont l'apparence diffère de celle des lésions similaires provoquées par la *dermovaccine* [Cow-

(1) Quelques essais de *chimiothérapie* (injection de neurovaccine dans la circulation générale et traitement préventif local sur la peau épilée) faits avec le *bleu de méthylène*, la *parafouchsine*, l'*acriflavine*, la *liqueur de Gram* et le *bleu de méthylène argenté*, ont fourni des résultats intéressants (*action empêchante de l'acriflavine, du bleu de méthylène et de la parafouchsine*). Ces essais seront continués.

pox (1)]. M. Guérin (de Lille) a été frappé, lui aussi, de ces différences.

L'inoculation détermine d'abord un érythème suintant, auquel succède, dès le troisième jour, une éruption papuleuse plus ou moins confluyente, suivant la richesse du virus en germes. Cette éruption diffère de celle de la dermovaccine. Les papules sont plus tuméfiées, plus rouges, l'œdème et l'infiltration sont plus intenses et plus profonds. Les jours suivants, les papules deviennent turgescents et offrent une tendance plus marquée vers la pustulisation. Mais, au même moment, l'éruption provoquée par la dermovaccine est déjà ombiliquée, pustuleuse et suppurée. Ultérieurement (surtout lorsque l'émulsion cérébrale inoculée est très riche en germes), l'exanthème neurovaccinal devient confluent, les papules se touchent, se confondent, et la surface inoculée se transforme en un véritable placard. Ce placard offre des signes de *nécrose sèche*; il donne lieu à une *cuirasse* dure, qui persiste parfois pendant des semaines. Rien de tout cela avec la dermovaccine, dont l'éruption se cicatrise rapidement, après la phase de pustulisation. Finalement, la cuirasse neurovaccinale se détache et laisse voir une cicatrice proéminente.

b) *Aspect microscopique.* — Microscopiquement, on constate les mêmes différences entre les manifestations cutanées de la neurovaccine et celles de la dermovaccine. Nous décrirons plus loin les lésions épidermiques de la neurovaccine (*Chapitre VII*). Disons, pour l'instant, que les altérations de la dermovaccine ont un caractère plus térébrant et une tendance plus marquée vers l'inflammation suppurative du tissu conjonctif, que les lésions similaires de la neurovaccine.

En résumé, l'aspect macroscopique et les détails histologiques des lésions de la peau montrent que *l'adaptation du germe vaccinal au névraxe a changé manifestement ses affinités tissulaires initiales. L'aptitude de s'attaquer aux éléments épithéliaux de la peau s'est épurée, aux dépens de l'affinité que le virus possédait, à l'origine, pour les couches profondes du revêtement cutané* (réactions inflammatoires et suppuratives).

2° AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES. — Nous avons étudié la façon dont se comporte la neurovaccine et la dermovaccine vis-à-vis de la *chaleur* et de la *bile*. Voici les résultats de nos recherches :

EXPÉRIENCE. — a) *Chaleur.* Des émulsions homogènes et centrifugées de neurovaccine et de dermovaccine (2) sont chauffées pendant une heure à 55°.

(1) Nous avons pris, comme terme de comparaison, la *vaccine Fasquelle*.

(2) Neurovaccine ayant subi un ou deux passages sur la peau du lapin.

La suspension neurovaccinale chauffée est inoculée sur la peau du *lapin 41/K*, l'émulsion chauffée de dermovaccine est inoculée de la même manière au *lapin 44/K*.

	DERMOVACCINE chauffée	NEUROVACCINE chauffée
3 ^e jour	début.	0
5 ^e —	30 pustules.	0
8 ^e —	30 pustules.	0

Cette expérience montre que *le chauffage à 55° détruit la neurovaccine, alors qu'il respecte la virulence de la dermovaccine.*

b) *Bile*. — On mélange à un volume de virus un volume et deux volumes de bile de bœuf stérilisée (la dermovaccine et la neurovaccine étaient rendues homogènes par centrifugation préalable). Les mélanges sont conservés vingt-quatre heures à la température de la chambre et un jour à la glacière. Inoculation sur la peau du lapin. Résultat :

JOUR	DERMOVACCINE		NEUROVACCINE	
	1 VOLUME DE VIRUS + 1 VOLUME DE BILE	1 VOLUME DE VIRUS + 2 VOLUMES DE BILE	1 VOL. DE VIRUS + 1 VOL. DE BILE	1 VOL. DE VIRUS + 2 VOL. DE BILE
2 ^e	Erythème.	Erythème.	Stries.	Erythème.
4 ^e	Vacc. confl. +++++	Vacc. confl. +++++	1 pustule. +	Zéro . . . 0
6 ^e	— +++++	— +++++	1 — +	2 pustules. +
9 ^e	— +++++	— +++++	1 — +	2 pustules. +

Ces expériences prouvent que *l'adaptation au névraxe a rendu la vaccine plus sensible à l'action destructive de la chaleur et de la bile.*

3° AFFINITÉ DERMOTROPE. — Si les différences entre la dermovaccine et la neurovaccine, au point de vue de l'affinité pour les tissus dérivés de l'ectoderme (peau et cornée), sont relativement faibles chez les *mammifères* (1), par contre, elles deviennent frappantes lorsqu'on expérimente sur la *poule*. En effet, nous avons vu au *Chapitre I*, que *la neurovaccine est presque*

(1) Excepté la *génisse*, chez laquelle, comme l'a constaté M. Guérin, la neurovaccine paraît moins virulente pour la peau que la dermovaccine,

complètement dépourvue d'affinités pour le revêtement épithélial de la crête du coq, et qu'il suffit d'un ou deux passages sur la peau du lapin pour que le germe récupère entièrement cette affinité. La simple adaptation au névraxe a bouleversé les affinités tissulaires de la vaccine, pour une espèce animale éloignée de celle qui a servi à l'adaptation.

4° AFFINITÉ NEUROTROPE. — Par contre, le virus vaccinal a acquis, du fait de cette adaptation, une affinité élective pour le système nerveux (segment invaginé de l'ectoderme). L'inoculation intra-testiculaire en fournit la preuve :

EXPÉRIENCE. — Nous avons vu au *Chapitre III* que la neurovaccine, injectée dans le testicule du lapin, détermine une orchite vaccinale ; de plus, elle se généralise, pour se localiser dans l'encéphale, où elle pullule et provoque des lésions d'encéphalite. *En est-il de même de la dermovaccine, virus vaccinal non encore adapté au cerveau ?*

Le *lapin 11/OM* reçoit, dans le testicule, 1 cent. cube de neurovaccine (virus de passage) ; le *lapin 12/OM* est inoculé, de la même manière, avec la dermovaccine Fasquelle (*Cow-pox*). Les deux animaux montrent une orchite intense, avec œdème du scrotum. Le *lapin 11/OM* (neurovaccine) est sacrifié le septième jour ; le *lapin 12/OM* (dermovaccine) est tué le onzième jour. Leur cerveau sert à infecter, par voie cutanée, deux lapins neufs. Résultat :

	CERVEAU DU LAPIN infecté avec la neurovaccine, inoculé au lapin 41/OM	CERVEAU DU LAPIN infecté avec la dermovaccine, inoculé au lapin 44/OM
2 ^e jour.	0	0
4 ^e —	Vaccine. +++	0
6 ^e —	Vaccine. +++++	0
7 ^e —	Vaccine. +++++	0

Cette expérience montre que la NEUROVACCINE, injectée dans le testicule du lapin, pullule au niveau de la glande séminale et se propage ultérieurement au névraxe, tandis que la DERMOVACCINE (Cow-Pox) détermine bien l'orchite, mais ne semble pas contaminer, avec autant de facilité, le système nerveux central.

CONCLUSION. — L'ensemble de ces constatations montre que la neurovaccine diffère de la dermovaccine tant au point de vue des lésions qu'elle provoque et de sa sensibilité à l'égard des agents physiques et chimiques, qu'au point de vue de ses affinités dermatropes et neurotropes. Son action sur les épithéliums de l'ectoderme cutané est plus élective, plus épurée,

ses affinités neurotropes sont plus accentuées, sa sensibilité vis-à-vis de la chaleur et de la bile est plus marquée. Il en résulte que l'adaptation d'un ultravirus (appartenant au groupe des ectodermoses neurotropes) à un système cellulaire différent de celui auquel il est accoutumé à l'origine, lui confère de nouveaux caractères acquis. Ces caractères sont stables, ainsi que nous le verrons au cours du Chapitre suivant.

CHAPITRE VI

AFFINITÉS DE LA NEUROVACCINE SUIVANT L'ORIGINE EMBRYONNAIRE DES TISSUS.

Dans une note présentée le 8 août 1921 à l'Académie des Sciences (1), l'un de nous a émis l'hypothèse d'après laquelle des relations étroites devaient exister entre l'affinité des micro-organismes pathogènes pour les divers tissus des vertébrés et les feuillets embryonnaires d'où dérivent ces tissus. « *Les infections du mésoderme, les MÉSODERMOSSES, sont engendrées, en général, par des bactéries, des champignons, des spirilles ou des protozoaires, en un mot par des micro-organismes visibles et la plupart cultivables, tandis que les infections de l'ectoderme, les ECTODERMOSSES, sont provoquées par des germes dont la plupart sont des virus filtrants et invisibles.* »

De multiples exemples étaient invoqués en faveur de cette hypothèse. La plupart de nos connaissances bactériologiques cadrent, en effet, avec notre manière de voir; les exceptions, et il y en a, ne font que la confirmer. Quoi qu'il en soit, l'examen des faits montre que chacun des deux groupes de micro-organismes ci-dessus mentionnés non seulement est adapté à un feuillet embryonnaire déterminé, mais donne naissance à des états réfractaires dont le mécanisme paraît différent. Les agents des mésodermoses provoquent l'immunité phagocytaire, bactéricide et antitoxique, tandis que ceux des ectodermoses déterminent, avant tout, un état réfractaire local de l'ectoderme

(1) LEVADITI. C. R. de l'Acad. des Sc., 1921, 173, p. 370.

intéressé par la lésion (*vaccine, herpès, encéphalite, rage*). (Voy. *Chapitre VIII*.) Si Metchnikoff a découvert le rôle du mésoderme comme appareil de défense phagocytaire, c'est qu'il a étudié exclusivement les mésodermoses. Il est probable qu'un rôle semblable sera concédé aux épithéliums ectodermiques, lorsqu'on connaîtra mieux la morphologie des virus qui provoquent les ectodermoses.

Nous ignorons les raisons pour lesquelles les micro-organismes adaptés aux deux feuilletts embryonnaires sont, en général, si dissemblables, au point de vue de leurs propriétés. Il est probable qu'il s'agit d'une adaptation progressive à des systèmes de tissus ayant une constitution physico-chimique et des fonctions différentes. Cette adaptation est stricte pour certains micro-organismes; elle est sensiblement moins rigoureuse pour d'autres, qui, à l'exemple du *Treponema pallidum*, font transition entre les germes à affinité exclusivement ectodermique et ceux à affinité mésodermique. La vie n'est possible que grâce à cette adaptation. *Si les vertébrés vivent, malgré les nombreuses bactéries pathogènes qui pullulent dans l'intestin, sur la peau et dans le naso-pharynx, c'est que la plupart de ces bactéries sont virulentes pour le mésoderme et nullement pour l'ectoderme* (Levaditi).

Nos études sur l'herpès, l'encéphalite, la rage et la poliomyélite nous ont permis de détacher du groupe des *ectodermoses* le sous-groupe des *ectodermoses neurotropes* (1), constitué par les virus *vaccinal, herpétique, encéphalitique* (salivaire et nerveux), *rabique* et *poliomyélitique*. Ce sous-groupe a ceci de particulier, qu'il possède, en plus de nombreux caractères communs, une affinité marquée pour le segment invaginé de l'ectoderme (représenté par le *névraxe*), et une affinité plus ou moins accusée pour le segment externe du même ectoderme (*peau, cornée, muqueuse naso-pharyngée*).

Cette hypothèse n'est pas entièrement neuve. Des recherches faites, depuis la publication de notre note, dans la littérature se rapportant au même sujet, nous ont montré que certains auteurs avaient déjà tenté un rapprochement entre les affinités des ultravirus et l'origine embryonnaire des tissus vis-à-vis

(1) LEVADITI. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, 85, p. 425.

desquels ces affinités s'exercent. Citons d'abord Borrel (1) [et ses élèves, Burnet entre autres (2)], qui créa le terme *épithélioses*, groupe de maladies à virus filtrants qui comprend la variole, la vaccine, la clavelée, le *Molluscum contagiosum*, l'épithélioma contagieux des oiseaux, etc. Les germes de ces maladies ont ceci de particulier qu'ils s'attaquent presque exclusivement aux épithéliums, dont ils provoquent la multiplication cariocynétique, avant de les nécroser. Mentionnons, ensuite, Lipschütz (3), qui, dans le laboratoire de Borrel, fit un travail sur l'épithélioma contagieux, où il insistait sur le fait que la localisation tissulaire des ultravirus est dominée par leur affinité spécifique. Lipschütz entrevoit même les rapports entre le névraxe et le revêtement cutané, rapports embryologiques qui impliquent théoriquement une localisation du virus dans le cerveau des pigeons malades. Plus encore, il se demande si l'immunité cutanée ne pourrait être créée, chez le pigeon, par l'inoculation du germe dans l'encéphale. Malheureusement, ses expériences n'ont abouti à aucune conclusion bien nette.

Citons enfin, le Mémoire de Menze (4), qui envisage le problème surtout au point de vue des caractères de l'immunité. L'auteur croit pouvoir expliquer les particularités de l'état réfractaire dans les maladies à virus invisibles, d'une part, dans les infections à microbes cultivables, d'autre part, en faisant intervenir l'affinité spécifique de ces deux catégories de germes, pour des systèmes tissulaires ayant des origines embryonnaires différentes (5). Ce travail a été commenté tout

(1) BORREL. Ces *Annales*, 1903, 17, p. 99; *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1907, 5, p. 497.

(2) BURNET. Ces *Annales*, 1906, 20, p. 742.

(3) LIPSCHÜTZ. *Centr. für Bakt.*, 1908, 46, fasc. 7, p. 620.

(4) MENZE. *Munch. med. Woch.*, 1920, n° 39, p. 1111.

(5) LIPSCHÜTZ (*Wiener klin. Woch.*, 1922, n° 24, p. 545) critique l'hypothèse que nous venons de formuler. D'abord, il dit avoir été le premier à insister sur le dermatropisme de certains ultravirus, tels la vaccine, la variole, le *Molluscum contagiosum*, l'épithélioma contagieux des oiseaux. Or, il nous semble que le terme *épithélioses*, proposé par Borrel pour désigner le même groupe de maladies, est bien antérieur aux premiers travaux de Lipschütz. Ensuite, l'auteur revendique la priorité au sujet de notre conception des *ectodermoses neurotropes*, se basant sur son travail concernant l'épithélioma contagieux des oiseaux. Nous avons vu que les expériences citées dans ce travail n'ont abouti, de l'aveu même de Lipschütz, à aucune conclusion précise. Enfin, parlant du dermatropisme et du neurotropisme du *Treponema pallidum*, Lipschütz attribue à Perutz l'idée que la parasymphilie serait due

récemment par Marmorek (1), qui étudie la question en invoquant l'affinité nucléaire de ces virus.

Ces données microbiologiques et expérimentales montrent l'opportunité de l'hypothèse des feuilletts embryonnaires. Issue d'une collaboration poursuivie indépendamment par divers auteurs, élargie et peut-être mieux précisée par nous, cette hypothèse demande à être examinée dans tous ses détails. Aussi, *avons-nous entrepris sa vérification, en étudiant les affinités de la neurovaccine pour les divers tissus du lapin, suivant leur origine embryonnaire* (2).

TECHNIQUE. — Dans douze expériences, une émulsion de neurovaccine, préalablement *centrifugée*, a été injectée dans la *veine marginale de l'oreille* (dix expériences), dans le bout périphérique de l'*artère carotide* et dans la *trachée*, en ayant soin d'épiler d'abord la peau du flanc. Les animaux étaient sacrifiés du sixième au dixième jour, alors que la peau épilée était recouverte d'une riche éruption vaccinale. La recherche du virus dans les divers tissus était effectuée en inoculant des fragments, finement triturés, sur la peau épilée, rasée et scarifiée de lapins neufs. La teneur des organes en virus vaccinal nous renseignait ainsi sur les affinités tissulaires de ce virus.

Envisageons les divers systèmes tissulaires suivant leur origine embryologique :

1. — Affinités pour les tissus dérivés de l'ectoderme.

1° Segment extérieur de l'ectoderme : *peau, cornée, glande mammaire.*

a) PEAU. — Chez tous nos animaux, le virus s'est localisé sur le revêtement cutané, surtout lorsque l'épiderme avait été irrité par un épilage préalable. D'ailleurs, les caractères de la vaccine cutanée, les expériences antérieures de Calmette et Guérin, confirmées par L. Camus, toutes les données exposées

à un tréponème neurotrope. Or Levaditi et Marie ont formulé cette conception en 1914 (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1914, 158, p. 1595), tandis que le travail de Perutz date de 1918 (*Wien. klin. Woch.*, 1918, n° 20).

(1) MARMOREK. *La Presse Médicale*, 1922, 30, p. 324.

(2) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1922, 174, p. 778.

au *Chapitre III* mettent en évidence l'affinité marquée du germe pour le segment cutané de l'ectoderme (1).

b) CORNÉE. — L'affinité cornéenne est démontrée par la *kératite vaccinale* qui succède à l'inoculation du germe sur la cornée. On a vu également que les lapins infectés par voie veineuse, et dont la cornée a été scarifiée ou irradiée (Rayons X), font des lésions cornéo-conjonctivales riches en vaccine (*Chapitre III*).

c) GLANDE MAMMAIRE. — EXPÉRIENCE. — La lapine 64/B reçoit, dans les veines, 1 cent. cube de neurovaccine centrifugée (épilage préalable de la peau du flanc). Belle éruption cutanée le quatrième jour. L'animal est sacrifié le sixième jour. La glande mammaire est parsemée de petites hémorragies. Elle est triturée et inoculée sur la peau du lapin 27/M; celui-ci réagit par une très belle éruption vaccinale.

Le virus vaccinal offre une affinité marquée pour la glande mammaire. Cette affinité se traduit non seulement par la présence d'une quantité appréciable de vaccine dans la glande, mais encore par les *lésions intenses* qu'elle présente. Ces lésions (*Planche II*, fig. 7 et 9) se manifestent par une dégénérescence et une nécrose des cellules acineuses, et aussi, par une inflammation à polynucléaires, à disposition nettement périacineuse.

2° Segment bucco-pharyngé de l'ectoderme.

La vaccine apparaît dans la salive des animaux inoculés par voie veineuse, cutanée et même cérébrale, ainsi qu'il résulte des expériences suivantes :

a) *Virus vaccinal dans la salive des lapins infectés par voie veineuse.*

EXPÉRIENCE. — a) Le lapin 37/M reçoit par voie veineuse (épilage de la peau), 1 cent. cube de neurovaccine centrifugée. Le quatrième jour, il montre une éruption vaccinale cutanée assez confluyente. On le sacrifie le sixième jour. La salive, recueillie au moyen d'un tampon ouaté, est déposée sur la peau du lapin 57/M; une émulsion de la *glande salivaire* est inoculée sur le revêtement cutané du même animal, mais du côté opposé.

Résultat : *la salive détermine une belle éruption confluyente de vaccine, la glande salivaire se montre non virulente.*

b) Le lapin 97/M reçoit 1 cent. cube de neurovaccine dans les veines. La

(1) Nos expériences nous ont montré que la neurovaccine, ayant subi un passage sur le testicule du lapin, conserve intacte son affinité pour la peau.

virulence de la salive est éprouvée par inoculation à la peau de lapins neufs, quarante-huit heures, quatre jours, six jours et huit jours après l'injection intra-veineuse. Résultat :

1 ^{re} prise, après 48 heures. . .	Lapin 19/O. . .	2 pustules.	+
2 ^e — 4 jours . . .	Lapin 24/O. . .	2 pustules.	+
3 ^e — 6 jours . . .	Lapin 30/O. . .	20 petites pustules..	++
4 ^e — 8 jours . . .	Lapin 37/O. . .	Eruption confluyente.	++++

c) Le lapin 96/M reçoit, dans les veines, 1 cent. cube de neurovaccine centrifugée (épilage préalable de la peau). Le quatrième jour, belle éruption vaccinale cutanée. La virulence de la salive est éprouvée, comme dans l'expérience précédente, quarante-huit heures, quatre jours, six jours et huit jours après l'injection intra-veineuse. Résultat :

1 ^{re} prise, après 48 heures. . .	Lapin 17/O. . .	Pas d'éruption.	0
2 ^e — 4 jours . . .	Lapin 27/O. . .	10 pustules	++
3 ^e — 6 jours . . .	Lapin 31/O. . .	Erup. assez confluyente.	+++
4 ^e — 8 jours . . .	Lapin 36/O. . .	Eruption confluyente. . .	++++

Le schéma suivant résume les résultats obtenus (schéma 3).

Ces expériences montrent que le *virus vaccinal apparaît dans la salive des lapins infectés par voie veineuse, du deuxième au quatrième jours* ; elle y pullule abondamment à partir du sixième jour.

b) *Virus vaccinal dans la salive des lapins infectés par voie cutanée.*

EXPÉRIENCE. — 1^o Le lapin 28/M est inoculé de vaccine par voie cutanée. Le quatrième jour, il montre une belle éruption vaccinale confluyente. Le huitième jour, l'animal a une salivation abondante. Sa salive est inoculée à la cornée du lapin 53/M ; celui-ci fait une kératite vaccinale intense. Le lapin 53/M meurt le neuvième jour. Sa salive, ainsi qu'une émulsion de la glande salivaire, servent à infecter par voie cutanée le lapin 53/M.

	SALIVE (flanc droit)	GLANDE SALIVAIRE (flanc gauche)
2 ^e jour . . .	Erythème.	0
3 ^e — . . .	Vaccine confluyente. +++++	0
4 ^e — . . .	Idem. „ +++++	Rares petites pustules.
6 ^e — . . .	Idem. +++++	40 petites pustules. . . +++

2^o Le lapin 98/M est infecté, par voie cutanée, avec la neurovaccine. Le quatrième jour, il fait une belle éruption vaccinale confluyente. La virulence de sa salive est éprouvée le deuxième, le quatrième, le septième et le huitième jours. Résultat :

1 ^{re} prise le 2 ^e jour.	Lapin 15/O. . .	Zéro.	0
2 ^e — après 4 jours. . .	Lapin 25/O. . .	8 pustules.	+
3 ^e — après 7 jours. . .	Lapin 34/O. . .	Eruption confluyente.	++++
4 ^e — après 8 jours. . .	Lapin 39/O. . .	Eruption confluyente.	++++

c) *La vaccine existe dans la salive de certains lapins infectés par voie cérébrale.* L'expérience relatée au Chapitre III (p. 21) justifie cette conclusion.

L'ensemble de ces essais montre que la salive des animaux infectés de vaccine par inoculation intra-veineuse, cutanée ou

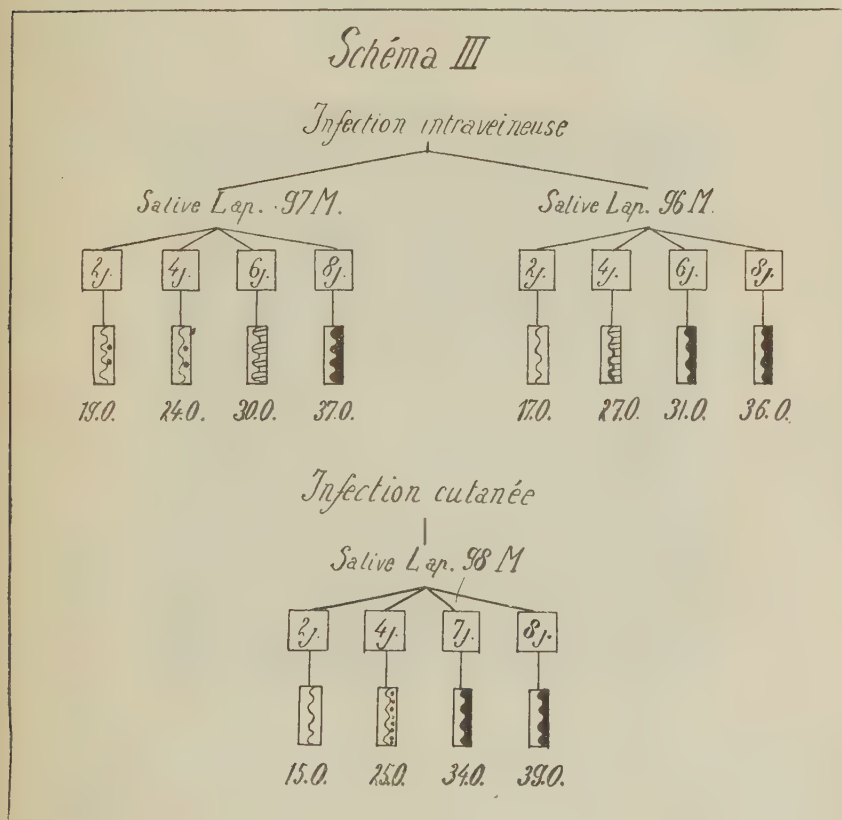


SCHÉMA 3. — Apparition de la vaccine dans la salive des lapins infectés par voie veineuse.

même cérébrale, contient, à un moment donné, des quantités assez considérables de virus. D'où provient ce virus ?

ORIGINE DE LA VACCINE SALIVAIRE. — Deux hypothèses se présentent à l'esprit : on peut supposer que l'infection vaccinale, se généralisant à un moment donné, détermine une localisation

du germe dans les glandes salivaires, d'où il s'élimine par la salive. On peut également admettre que la *septicémie vaccinale* donne lieu à un énanthème spécifique, localisé au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée. La présence du virus dans la salive serait due, dans ce cas, à la contamination de la sécrétion salivaire au contact de cet énanthème. L'expérience plaide en faveur de la seconde de ces hypothèses.

En effet, *l'examen de la teneur en virus de la glande sous-maxillaire et de la salive, chez le même animal, montre qu'il n'y a aucun rapport entre la richesse en germes de cette glande et la virulence de la salive.*

**Comparaison, au point de vue de la teneur en vaccine,
entre la glande salivaire et la salive.**

GLANDE SALIVAIRE				SALIVE	
Lapin 64/Bc.	Inf. intravein.	8 pustules . .	+	(non examinée).	
Lapin 67/Bf.	—	0	0	(non examinée).	
Lapin 37/M..	—	0	0	Erup. confl.	++++
Lapin 28/M..	Inf. cutanée ..	40 petites pust.	+++	—	++++
Lapin 96/M..	Inf. intra-vein.	4 petites pust.	+	—	++++
Lapin 94/M..	Inf. intra-vein.	0	0	—	++++
Lapin 98/M..	Inf. cutanée ..	0	0	—	++++

Par contre, l'examen de la muqueuse buccale, chez les animaux dont la salive est virulente, montre que le virus salivaire est d'origine énanthématique. Il est possible de constater sur la muqueuse linguale de petites pustules vaccinales absolument caractéristiques. En voici un exemple :

EXPÉRIENCE. — Le lapin 81/0 reçoit 4 c. c. 5 de neurovaccine dans la veine marginale de l'oreille. Sa salive se montre virulente pour le lapin (inoculation cutanée) le sixième et le huitième jour. L'animal est sacrifié le huitième jour. A l'examen de la cavité buccale, on constate 7 pustules sur la muqueuse de la langue (fig. 16). L'examen histologique de ces pustules met en évidence les détails suivants :

La lésion est localisée sur la muqueuse linguale. Au niveau de la pustule, les cellules épithéliales ont un noyau vacuolaire, hypertrophié, leur nucléole est fragmenté, certains épithéliums sont totalement nécrosés. Des polynucléaires, en grande partie caryolysés, envahissent les couches épithéliales et s'insinuent entre les épithéliums, pour donner naissance à de véritables nids. Il se forme ainsi une vésico-pustule, ressemblant aux manifestations similaires de la peau (*Planche I, fig. 9*).

Ces expériences confirment les constatations antérieures de L. Camus (*loc. cit.*), qui a établi que l'injection intra-veineuse

de dermovaccine provoque, chez le lapin, une éruption vaccinale de la muqueuse de la bouche et de la langue.

Il est donc évident que l'inoculation de la neurovaccine par l'une quelconque des voies accessibles, torrent circulatoire, peau, cerveau (et probablement aussi testicule), détermine la localisation du germe non seulement sur le segment cornéo-cutané de l'ectoderme, préalablement irrité, mais aussi



FIG. 16. — Pustules vaccinales sur la muqueuse linguale chez un lapin inoculé de neurovaccine par voie veineuse.

sur le segment bucco-pharyngé de cet ectoderme. *A l'exanthème vaccinal, correspond un énanthème buccal, avec cette différence que la localisation buccale ne semble pas nécessiter une irritation préalable de la muqueuse. La présence du virus dans la salive n'est que la conséquence de cet énanthème.* Son apparition dans la sécrétion salivaire coïncide, d'ailleurs, avec le moment où se déclare l'exanthème cutané, après injection intra-veineuse (le quatrième jour).

Si, à ces données, on ajoute l'inoculabilité de la neurovaccine sur la muqueuse bucco-pharyngée, démontrée par les expé-

riences résumées au *Chapitre III*, il devient manifeste que le *virus vaccinal* offre une *affinité* marquée pour le segment *bucco-pharyngé* de l'*ectoderme*.

CONCLUSIONS AU SUJET DE LA VIRULENCE DE LA SALIVE DANS L'HERPÈS. — Les recherches récentes tendent à montrer que l'herpès humain (essentiel ou secondaire : pneumonie, grippe, méningite cérébro-spinale, etc.) est une infection qui se traduit par des troubles généraux et des localisations cutanées ou muqueuses (vésicules d'herpès extra-génital ou génital). La présence du virus a été constatée non seulement dans les vésicules d'herpès (Grüter, Löwenstein, Doerr, Blanc, etc.), mais aussi dans le *liquide céphalo-rachidien* [Ravaut et Rabeau (1), Bastai (2)]. D'un autre côté, les caractères de l'infection herpétique expérimentale montrent que le germe ne se borne pas à infecter la cornée et la peau [Levaditi, Harvier et Nicolau (3)], mais qu'il se propage au névraxe, pour y provoquer l'*encéphalite herpétique* (Doerr et ses collaborateurs Vöchting et Schnabel). Or, au cours de nos études sur l'encéphalite épidémique (maladie provoquée par un virus appartenant au même groupe que celui de l'herpès), nous avons découvert l'ultravirus encéphalitique dans la salive des porteurs de germes (4). Doerr et Schnabel (5) ont fait des constatations analogues chez les herpétiques (virus de l'herpès) et leurs observations ont été confirmées par Isaïcu et Telia (6) et par Nicolau et Poincloux (7).

D'où provient le virus kératogène et encéphalitogène présent dans la salive ? Nous avons montré ailleurs (8) qu'il n'est pas excrété par les glandes salivaires, mais vit, à l'état saprophytique, dans la cavité buccale, au contact des épithéliums de cette cavité. C'est là l'origine de l'infection herpétique ; c'est de là que le germe, à l'occasion d'une maladie intercurrente, ou par suite d'une exagération de son activité pathogène,

(1) RAVAUT ET RABEAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 17 décembre 1922, **73**, p. 1132.

(2) BASTAI. *Arch. per le Scienze med.*, 1922, **45**.

(3) LEVADITI, HARVIER ET NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, *loc. cit.*

(4) LEVADITI, HARVIER ET NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, **84**, p. 817.

(5) DOERR ET SCHNABEL. *Schweizerische med. Woch.*, 1921, n° 24.

(6) ISAÏCU ET TELIA. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, **86**, p. 57.

(7) NICOLAU ET POINCLOUX. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, **87**, p. 451.

(8) LEVADITI, HARVIER ET NICOLAU. *Ces Annales*, *loc. cit.*

envahit les amygdales, pénètre dans l'organisme et se localise sur la peau, sur les muqueuses et même sur le système nerveux. Fait saillant, la virulence de la salive augmente manifestement au moment où l'on constate l'éruption herpétique sur le revêtement cutané (Isaïcu, nous-même). Cette particularité s'éclaircit, dès que l'on rapproche l'herpès de la vaccine, et que l'on fait entrer cette dernière dans le groupe des ectodermoses neurotropes (Levaditi). En effet, il est à supposer que l'herpès, comme la neurovaccine, provoque, en même temps que l'exanthème herpétique, un *énanthème bucco-pharyngé* (1). La salive puise des quantités plus ou moins considérables de germes au niveau de cet énanthème, se comportant ainsi comme la sécrétion salivaire des animaux atteints d'énanthème vaccinal. Lors de la guérison, la source tarit, par suite de la cicatrisation de cet énanthème, et la virulence de la salive finit par s'éteindre totalement (sauf chez les porteurs de germes).

3° *Système nerveux central (segment invaginé de l'ectoderme).*

L'affinité neurotrope de la neurovaccine est des plus marquées, ainsi que nous l'avons montré au début de ce travail. La virulence est plus forte pour le névraxe que pour le revêtement cutané ou la cornée. Cette affinité, faible et non obligatoire à l'origine, s'accentue au fur et à mesure des passages cérébraux. *Le neurotropisme acquis de la vaccine est-il définitif, ou bien le germe le perd-il dès qu'il subit quelques passages sur l'ectoderme cutané?* En d'autres termes, la culture de la neurovaccine sur la peau lui fait-elle abandonner ses affinités neurotropes? L'expérience montre que ce caractère est d'une fixité presque absolue. Cette expérience n'est pas facile à réaliser chez le lapin : en effet, les pustules cutanées s'infectent secondairement et la pulpe, inoculée dans le cerveau d'autres lapins neufs, les tue par méningite microbienne. Nous avons évité cet inconvénient en aseptisant (iode-alcool-éther) la peau de

(1) RAVAUT, dans son article : Le zona, les herpès et les fièvres herpétiques du *Nouveau traité de médecine* (Masson, éditeur), dit que l'éruption herpétique « peut siéger sur les oreilles, les joues, la muqueuse buccale, les amygdales ».

l'animal avant l'inoculation de la neurovaccine, et en maintenant stérile le champ opératoire, au moyen d'un pansement à demeure.

EXPÉRIENCE. — Le *lapin 1/D* est inoculé sur la peau comme il vient d'être dit ci-dessus. Le pansement est enlevé le quatrième jour; belle éruption vaccinale. On recueille aseptiquement la pulpe et on l'injecte dans le cerveau des *lapins 79/0 et 77/0*. Ce dernier meurt de méningite microbienne le deuxième jour. Le *lapin 79/0* succombe le cinquième jour. Son cerveau est inoculé, par voie cutanée, au *lapin 48/B*; celui-ci montre une éruption vaccinale confluyente le troisième jour.

M. Guérin, qui, le premier, a eu l'idée de rechercher les rapports entre l'affinité cutanée et cérébrale de notre neurovaccine, nous a communiqué des résultats conformes aux précédents. Nous sommes donc autorisés à conclure que *la neurovaccine ne perd pas son affinité neurotrope après passage sur la peau du lapin*.

Il en est de même du passage sur la *crête du coq*.

EXPÉRIENCE. — La neurovaccine est inoculée sur la peau du *lapin 91/B*; elle donne lieu à une éruption vaccinale confluyente qui sert à inoculer, sur la crête, *le coq 64*. Celui-ci réagit par une belle éruption vésiculo-papuleuse qui se dessèche le quinzième jour. A ce moment, la croûte formée sur la crête sert à inoculer, par voie cutanée, *le lapin 83/OM*, et, par voie cérébrale, les *lapins 86, 85, 88 et 87/OM*. Le lapin, infecté sur la peau, fait une éruption de 30 pustules; quant aux animaux injectés par voie crânienne, ils se comportent comme il suit :

1° Le *lapin 87/OM* meurt de méningite microbienne le sixième jour.

2°, 3° Les *lapins 85 et 88/OM* succombent le huitième jour. Leur cerveau (qui montre des lésions vaccinales intenses) est inoculé sur la peau des *lapins 20/AB et 21/AB*; ceux-ci font une éruption cutanée confluyente.

4° Le *lapin 86/OM* meurt le douzième jour par suite d'une encéphalite vaccinale intense.

Ces résultats sont consignés dans *le schéma 4*.

Cette expérience montre que la *neurovaccine, passée d'abord sur le revêtement cutané du lapin, ensuite sur la crête du coq, ne perd pas ses affinités neurotropes*.

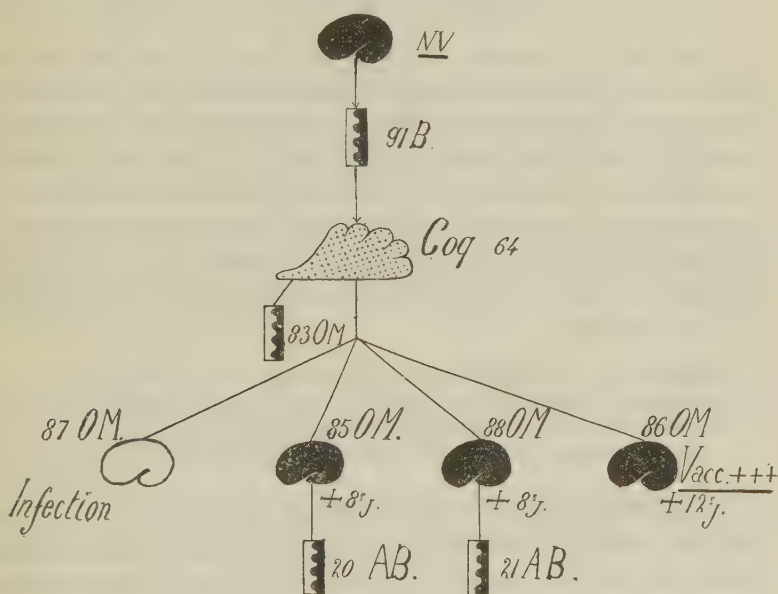
Même résultat si on lui fait subir des passages sur *la peau de la génisse*, ainsi qu'il ressort des expériences suivantes, réalisées par M. Guérin, à l'*Institut Pasteur de Lille*.

EXPÉRIENCE. — La neurovaccine (13° passage, Lille) sert à infecter sur la peau la *génisse A* (33 insertions). Le sixième jour, ces insertions montrent des pustules étroites, incomplètes. Le virus, recueilli sur la peau de la *génisse A*, est inoculé, de la même manière, à la *génisse B* (24 insertions):

de plus, on en inocule 0 c. c. 2 dans le cerveau du *lapin 1*, et une certaine quantité sur la peau du *lapin 2*. *Résultat* : chez la *génisse B*, les insertions se transforment, le sixième jour, en pustules entières, mais plus étroites que les pustules témoins (vaccine ordinaire). Le *lapin 1* meurt le troisième jour de vaccine cérébrale ; le *lapin 2* fait une éruption cutanée (type neurotrope).

Avec le virus de la *génisse B*, on pratique une nouvelle inoculation intra-crâ-

Schéma IV



SCHEMA 4. — Conservation de l'affinité neurotrope, après passage de la neurovaccine sur l'ectoderme du lapin et du coq.

nienne au *lapin 3* ; celui-ci succombe d'encéphalite vaccinale le cinquième jour (cerveau virulent pour la peau).

L'ensemble de ces recherches prouve que l'affinité neurotrope de la vaccine adaptée au cerveau est d'un caractère invincible. Comment se manifeste-t-elle, lorsque la neurovaccine, au lieu d'être inoculée dans le cerveau, est introduite dans le torrent circulatoire ou dans la trachée ? Dans nos expériences,

l'encéphale, examiné à sept reprises, s'est montré, soit dépourvu de vaccine, soit très pauvre en germes, ainsi qu'il résulte des données résumées ci-dessous :

1°	Cerveau du lapin 59/Ag.	(veines)	2 pustules.	+
2°	— du lapin 80/f.	(veines)	1 pustule..	+
3°	— du lapin 26/Rf.	(veines)	Zéro.	0
4°	du lapin 41/Bf.	(veines)	Zéro.	0
5°	— du lapin 80/Mf.	(veines)	Zéro.	0
6°	— du lapin 29/Rf.	(carotide)	Zéro.	0
7°	— du lapin 83/Mf.	(trachée).	1 pustule.	+

Pour quelles raisons la neurovaccine ne cultive-t-elle pas dans le névraxe, lorsqu'on l'introduit dans la circulation? Nos essais montrent que, dans ces conditions, *le virus ne se multiplier dans l'encéphale que si celui-ci a subi une irritation préalable, de même qu'il ne se développe abondamment sur la peau qu'après épilage. Il suffit, en effet, chez un animal infecté par voie veineuse, d'injecter dans l'encéphale de L'EAU SALÉE ou du BOUILLON, pour constater dans son cerveau une riche culture de neurovaccine.*

- 1° Encéphale du lapin 30/Mf (infection veineuse et injection d'eau salée dans le cerveau). Sacrifié le 6^e jour : vaccine confluyente. ++++
- 2° Encéphale du lapin 35/M (même infection, injection de bouillon dans le cerveau). Sacrifié le 6^e jour : vaccine confluyente +++++

Il est probable que les endothéliums vasculaires (ou l'ensemble des plexus choroïdes) s'opposent à ce que la neurovaccine passe du torrent circulatoire dans le névraxe, pour satisfaire ses affinités neurotropes. L'irritation provoquée par l'injection intra-cérébrale d'eau salée ou de bouillon, en particulier la méningite aseptique qui succède à une telle injection, brise cette barrière et met à la disposition du germe l'excellent milieu de culture que représente pour lui le cerveau.

Quoi qu'il en soit, ces expériences sont à rapprocher de celles de Flexner et Amoss (1), ayant trait au sort du *virus poliomyélitique* introduit dans la circulation générale du singe. Ici aussi, l'injection intra-rachidienne de liquide de Locke, ou de sérum sanguin (cheval), facilite la localisation du germe sur la moelle épinière et l'éclosion de la paralysie infantile.

(1) FLEXNER et AMOSS. *The Journ. of experim. Med.*, 1917, 25, p. 525.

L'affinité élective de la neurovaccine pour le système nerveux (segment invaginé de l'ectoderme) ressort donc nettement de ces données expérimentales.

II. — Affinités pour les tissus dérivés de l'endoderme.

1° FOIE. — L'examen du foie, pratiqué à cinq reprises, a révélé la présence de quantités assez faibles de virus vaccinal, ainsi qu'il résulte des protocoles suivants :

1° Foie du lapin 59/Af. (veines)	2 pustules.	+
2° — du lapin 80/Of. (veines)	12 —	++
3° — du lapin 26/Of. (veines)	3 —	+
4° — du lapin 41/Bf. (veines)	3 —	+
5° — du lapin 83/Mf. (carotide).	20 —	++

L'examen histologique, fait dans plusieurs cas, a révélé, en général, l'intégrité absolue de l'organe. Cependant nous avons constaté, chez deux lapins, de tout petits foyers inflammatoires à polynucléaires dégénérés, sans topographie bien précise (*Planche II*, fig. 10).

2° POUMON. — *Tout autrement se comporte le POUMON ; sa teneur en germes vaccinaux est, dans certains cas, considérable. (Voyez protocole ci-dessous) :*

Poumon du lapin 59/Af. (veines)	Vaccine confluente.	++++
— du lapin 80/Of. (veines)	—	++++
— du lapin 35/M. (veines)	—	++++
— du lapin 83/M. (trachée).	—	++++

Chez d'autres lapins, la teneur du poumon en vaccine s'est montrée inférieure.

Ces expériences prouvent que le poumon joue le rôle de filtre vis-à-vis du virus vaccinal injecté dans le torrent sanguin ; grâce à ses affinités tissulaires, il retient ce virus et permet sa pullulation, sans cependant réagir par des lésions appréciables macroscopiquement. Toutefois, dans deux cas, nous avons constaté, au niveau du poumon, les altérations que montrent les fig. 5 et 6 de la *Planche II*. Il s'agit de foyers péri-bronchiques, où l'on distingue une multiplication caryocinétique des épithéliums bronchiques, au milieu d'un foyer inflammatoire constitué par des mononucléaires et surtout par des polynu-

cléaires. Chez d'autres animaux, il y avait des hémorragies alvéolaires, de l'œdème et de l'atélectasie (1).

III. — Affinités pour les tissus dérivés du mésoderme.

1° Contrairement aux organes dérivés de l'ectoderme et de l'endoderme, *les tissus provenant du mésoderme sont, ou totalement avirulents, ou très pauvres en germes vaccinaux*. Il en est ainsi du *sang*, de la *rate* (généralement hypertrophiée), de la *moelle osseuse*, des *ganglions lymphatiques* (ganglions mésentériques), des *muscles*, du *tissu conjonctif* et du *rein*, ainsi qu'il résulte des données ci-dessous :

LAPIN	SANG	RATE	MOELLE osseuse	GAN- GLIONS	MUSCLES	REIN
Injection						
59/AF (intra-veineuse).	0	0	—	0	—	0
80/O' (intra-veineuse).	0	0	0	0	—	1 pust.
26/Bf (intra-veineuse).	0	0	0	0	—	0
41/Bf (intra-veineuse).	0	3 pust.	—	0	—	0
80/Mf (intra-veineuse).	—	0	—	0	0	0
79/Bf (carotidienne).	0	3 pust.	—	0	—	2 pust.

Rappelons que Calmette et Guérin (*loc. cit.*) ont constaté l'absence de vaccine dans le *sang*, le *rein*, la *rate* et la *moelle osseuse*.

Les *ganglions sous-maxillaires* font exception, ainsi que nous l'a montré l'examen de quelques lapins dont la salive contenait un nombre assez considérable de germes. Ces ganglions, turgescents et rouges, inoculés à des lapins neufs, ont provoqué une éruption vaccinale confluyente. Il s'agit, très probablement, d'un arrêt du virus dans ces ganglions (virus absorbé, par voie lymphatique, au niveau de l'épithème buccal).

L'examen histologique des organes mésodermiques cités ci-dessus ne nous a révélé aucune lésion appréciable, pouvant être rattachée à la neurovaccine.

(1) Il est possible que la fixation du virus dans le tissu pulmonaire soit favorisée par des lésions antérieures (broncho-pneumonie?) capables de jouer, vis-à-vis du poumon, la même action irritative qu'exerce l'épilage à l'égard du revêtement cutané.

2° Une place à part doit être réservée aux *capsules surrénales*. Dans la majorité des cas, cet organe, en apparence non lésé, contenait des quantités considérables de vaccine, comme le prouve le protocole suivant :

Virulence des capsules surrénales.

1° <i>Lapin 26/Bf.</i>	(veine)	<i>Zéro.</i>	0
2° <i>Lapin 35/M.</i>	(veine)	<i>Vaccine confluyente.</i>	++++
3° <i>Lapin 80/Mf.</i>	(veine)	<i>8 pustules.</i>	+
4° <i>Lapin 64/Rc.</i>	(veine)	<i>Vaccine confluyente.</i>	++++
5° <i>Lapin 67/Bc.</i>	(veine)	<i>2 pustules.</i>	+
6° <i>Lapin 29/Bf.</i>	(carotide) . . .	<i>Vaccine confluyente.</i>	++++
7° <i>Lapin 83/Mf.</i>	(trachée) . . .	<i>Idem.</i>	++++

L'origine ectodermique, nerveuse, de la substance médullaire des capsules surrénales pourrait expliquer l'affinité du germe vaccinal pour cet organe (constatée dans 4 expériences sur 7).

IV. — Affinités pour les cellules germinatives.

De tous les tissus, les organes reproducteurs, *testicule et ovaire*, semblent offrir l'affinité la plus marquée pour la neurovaccine. Cette affinité était déjà prouvée par les expériences de Henseval et de Noguchi (orchite vaccinale, après injection de dermovaccine directement dans la glande séminale). Or, même lorsqu'on introduit le virus dans la circulation, les organes reproducteurs le fixent, permettent sa culture et réagissent par des lésions caractéristiques. L'affinité du germe pour les éléments qui entrent dans la constitution de ces organes paraît dépasser celle qui s'exerce vis-à-vis des autres tissus, quelle que soit leur provenance embryologique. En effet, *tandis que le segment cutané de l'ectoderme, la cornée et le névraxe nécessitent une irritation préalable pour fixer abondamment le virus, le testicule et l'ovaire réagissent sans avoir besoin d'une telle irritation.* Les données résumées ci-dessous mettent en évidence cette localisation de la vaccine sur les éléments générateurs :

1°	<i>Testicule</i>	du <i>Lapin 59/Af.</i>	(veines)	<i>Vaccine confluyente.</i>	++++
2°	—	du <i>Lapin 35/M.</i>	(veines)	—	++++
3°	—	du <i>Lapin 80/Mf.</i>	(veines)	—	++++
4°	—	du <i>Lapin 29/Bf.</i>	(carotide)	—	++++
5°	—	du <i>Lapin 83/Mf.</i>	(trachée).	—	++++

1 ^{re}	Ovaire	du Lapin 80/Of.	(veines).	Vaccine confluente.	++++
2 ^e	—	du Lapin 26/Bf.	(veines).	Idem.	++++
3 ^e	—	du Lapin 41/Bf.	(veines).	Idem.	++++
4 ^e	—	du Lapin 30/Mf.	(veines).	Idem.	++++
5 ^e	—	du Lapin 38/Mf.	(veines).	Vaccine abondante.	+++
6 ^e	—	du Lapin 36/M.	(veines) [1]	20 pustules	++
7 ^e	—	du Lapin 37/M.	(veines).	Vaccine confluente.	++++

La fixation de la vaccine sur l'ovaire peut être constatée aussi chez le rat infecté par voie intra-veineuse.

EXPÉRIENCE. — Un rat blanc reçoit 0 c. c. 5 de neurovaccine dans la veine caudale, après épilage préalable de la peau du flanc; un autre rat sert de témoin; il est infecté par voie cutanée, avec le même virus (peau épilée, rasée et scarifiée). Ce dernier réagit par une éruption de rares vésiculo-pustules typiques. Le rat inoculé dans les veines ne montre aucune lésion cutanée. Il est sacrifié le septième jour. Recherche de vaccine dans les organes :

Cerveau	Absence de vaccine.	0
Poumon	2 petites pustules.	+
Rate.	Absence de vaccine.	0
Ovaire.	Vaccine confluente.	++++

Cette expérience montre que l'affinité du germe vaccinal pour l'ovaire est plus marquée que pour le revêtement cutané (2).

L'apparition du virus, tant dans l'ovaire que dans le testicule des lapins infectés par voie intra-veineuse, est précoce. Le germe peut être décelé dans l'ovaire dès le 2^e jour, alors que nulle manifestation vaccinale n'est encore visible sur la peau épilée du même animal. Les expériences ci-dessous en fournissent la preuve :

EXPÉRIENCES. — 1^{re} Les lapins femelles 35/M, 36/M et 37/M reçoivent 1 c. c. 5 de neurovaccine centrifugée, dans la veine marginale de l'oreille, après épilage préalable de la peau du flanc. Le premier est sacrifié 48 heures après l'injection (aucune éruption cutanée visible); le second est tué le quatrième jour (vaccine cutanée manifeste); le troisième est sacrifié le sixième jour (vaccine confluente). Les ovaires sont inoculés, par voie cutanée, à des lapins neufs. Résultat :

Ovaire.	48 heures après l'inoculation.	Vaccine assez abondante.	+++
—	4 jours après l'inoculation	20 pustules	++
—	6 jours après l'inoculation	Vaccine confluente.	++++

2^e Le lapin mâle 38/M reçoit, dans les veines, 1 c. c. de neurovaccine centrifugée. Trois quarts d'heures après l'inoculation, on extirpe le testicule

(1) Cet animal a été sacrifié le quatrième jour.

(2) D'autres essais nous ont montré que, chez le rat, l'affinité du germe pour l'ovaire est de beaucoup plus intense que pour le testicule.

droit, que l'on divise en plusieurs fragments. Un de ces fragments est inoculé sur la peau du lapin 47/M (aucune lésion vaccinale) ; les autres fragments sont placés dans des tubes à essai contenant une émulsion de jaune d'œuf dans du bouillon, et maintenus à 37°. Un de ces fragments est examiné après six jours de séjour au thermostat : il engendre une éruption de cinq pustules vaccinales.

*
* *

La pullulation du germe de la vaccine dans les organes reproducteurs détermine des LÉSIONS, dont voici les particularités :

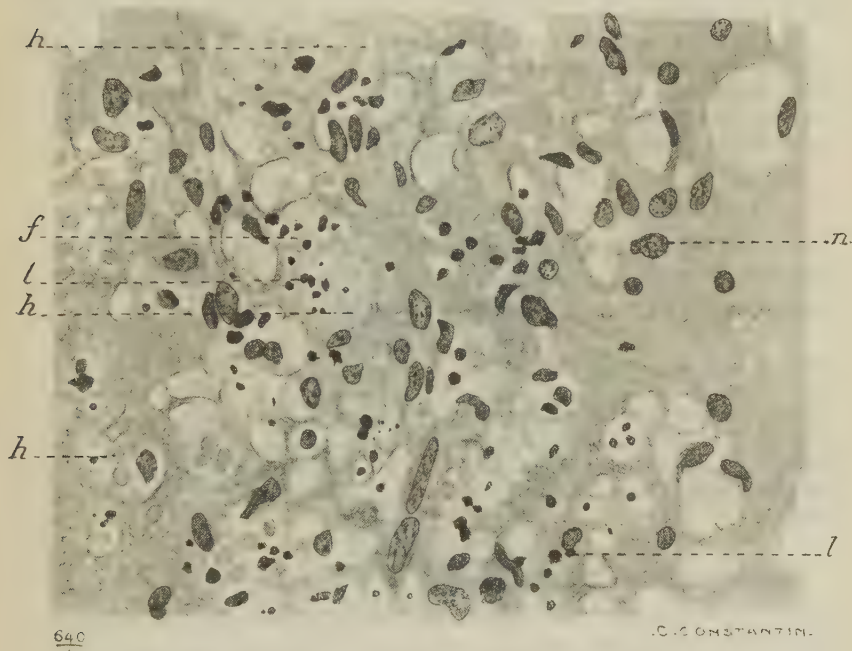


FIG. 17. — Coupe d'ovaire d'une lapine inoculée de neurovaccine par voie veineuse. Gross. 300. *h*, hématies; *f*, foyer vaccinal; *l*, leucocytes polynucléaires caryolysés; *n*, mononucléaire.

a) *Lésions vaccinales du testicule.* — Les altérations siègent, de préférence, dans le *tissu interstitiel*. Elles débutent par un gonflement des cellules interstitielles, dont le protoplasma se vacuolise et finit par se nécroser. Le noyau est vésiculeux, le nucléole se fragmente et devient plus oxyphile. Un foyer inflammatoire se constitue autour de ces cellules, foyer formé par de rares mononucléaires et de nombreux polynucléaires. Ceux-ci ne tardent pas à montrer des signes de caryolyse; des débris de noyaux occupent le centre de la pustule vaccinale du testicule. Ces lésions touchent de très près les tubes spermatiques, où la spermatogenèse est intense. La paroi de ces tubes

se laisse traverser par des cellules migratrices. Les spermatogonies paraissent altérées (1). Ça et là, on constate des hémorragies [Planche II, fig. 3 et 4 (2)].

b) *Lésions vaccinales de l'ovaire*. — Comme dans le testicule, ces lésions intéressent principalement le *tissu interstitiel*. Elles commencent par siéger au niveau des grosses cellules interstitielles, dont le noyau devient vésiculeux, le nucléole fragmenté, la chromatine plus oxyphile. Le protoplasma se vacuolise, se nécrose et se fragmente. Puis, une diapédèse d'éléments migrants, en particulier de polynucléaires caryolysés, vient compléter ce processus dégénératif. Il se forme ainsi des *nodules vaccinaux*. Les lésions ne touchent presque pas les ovocytes, les follicules de Graaf et le corps jaune. Ça et là, on constate une pénétration de polynucléaires à l'intérieur de ces follicules. A ajouter quelques hémorragies et une exsudation fibrineuse discrète. L'ovogenèse ne nous a pas semblé modifiée (fig. 17) (Planche II, fig. 8).

Ces altérations accompagnent, en général, la présence de la vaccine dans l'ovaire. Cependant elles peuvent être minimales, ou même faire totalement défaut, dans des ovaires dont la virulence est cependant marquée. *La présence du germe dans la glande ovarienne n'implique pas forcément l'existence de modifications réactionnelles décelables au microscope.*

LA VIRULENCE DU TESTICULE DANS LES CAS D'INFECTION SPONTANÉE.

Fait intéressant : *chez un animal soumis à la contagion par contact, le virus vaccinal a pu être retrouvé dans la glande séminale.*

EXPÉRIENCE. — Le *lapin 67/H*, dont la peau du flanc a été préalablement épilée, est mis en contact, dans la même cage, avec le *lapin 52/H*, porteur d'une belle éruption vaccinale cutanée. Sept jours après, on constate sur la peau du flanc du premier animal, deux petites pustules vaccinales typiques. Le lapin est sacrifié le huitième jour, et son testicule inoculé sur la peau du *lapin 98/H*. Celui-ci montre des pustules vaccinales le long des stries de scarification.

Ce résultat prouve que, lorsqu'on soumet un lapin à la contagion (contact avec un animal porteur de pustules vaccinales), les lésions discrètes qui apparaissent au niveau du flanc épilé ne sont pas dues à une greffe cutanée locale du germe. Il est probable que l'infection s'opère par les voies respiratoires, et qu'elle se généralise pour donner lieu à des métastases sur la peau. En effet, nous venons de voir que, chez un tel animal, il existe, en même temps que l'éruption papuleuse de la peau, une localisation du virus dans le testicule, semblable à celle

(1) Nous étudierons prochainement les altérations cellulaires et la spermatogenèse dans les testicules atteints de lésions vaccinales hématogènes.

(2) Des lésions testiculaires ont été décrites par Chiari.

que détermine l'inoculation de la vaccine dans la circulation sanguine.

Il en résulte que *l'affinité du virus vaccinal (neurovaccine) pour les éléments qui entrent dans la constitution des organes reproducteurs, testicule et ovaire, se manifeste, quelle que soit*

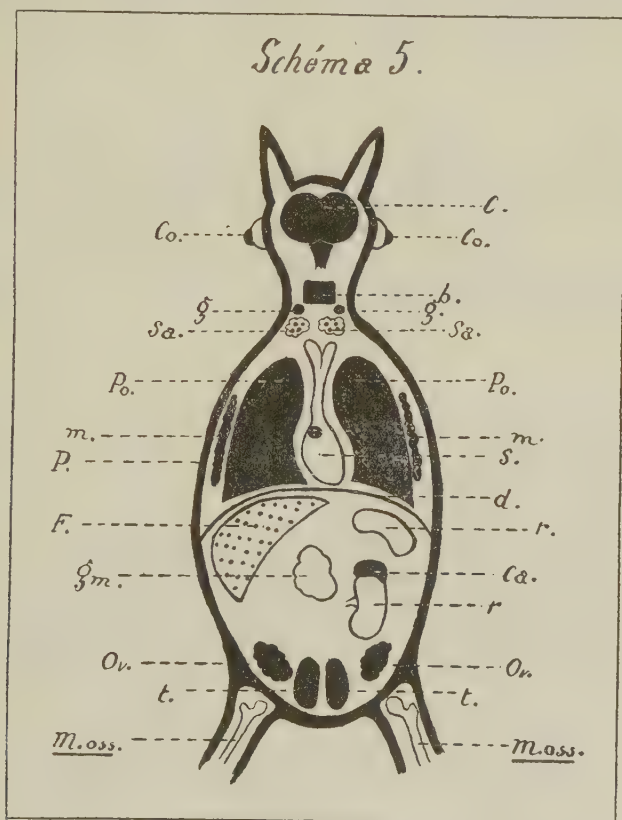


SCHÉMA 5. — Affinités de la neurovaccine pour les divers tissus de l'organisme.
Noir, affinité très forte; pointillé, affinité moyenne; blanc, affinité nulle.

C, cerveau; Co, cornée; b, muqueuse buccale; g, ganglions sous-maxillaires; Sa, glande salivaire sous-maxillaire; Po, poumon; m, glande mammaire; S, sang; P, peau; d, diaphragme; F, foie; r, rate; Gm, ganglions mésentériques; Ca, capsules surrénales; r, rein; Ov, ovaire; t, testicule; M. oss, moelle osseuse.

la voie de pénétration du germe (torrent circulatorie, trachée, contagion spontanée).

Enfin, cette affinité paraît s'exercer aussi vis-à-vis de l'ovule, qui, après la fécondation, quitte l'ovaire pour éclore dans l'utérus.

EXPÉRIENCE. — Une femelle fécondée (30/Mf) reçoit 1 c. c. 5 de neurovaccine dans la veine marginale de l'oreille. Elle est sacrifiée le sixième jour. Son utérus est gros, turgescant et contient des ovocytes en évolution (de la grandeur d'un petit pois). Glande mammaire en lactation. Recherche de la vaccine dans l'ovaire et dans le segment de la muqueuse utérine en contact avec les ovules fécondés :

Ovaire	Vaccine confluyente.	++++
Muqueuse utérine + Ovules fécondés	Vaccine confluyente.	++++

Ces données montrent que le virus vaccinal offre des affinités non seulement pour les éléments qui entrent dans la constitution de l'ovaire, mais aussi pour l'ovule fécondé et l'embryon auquel cet ovule donne naissance.

*
* *

Résumons dans le schéma 5 (p. 61) les affinités de la neurovaccine pour les divers tissus de l'organisme.

CONCLUSION. — Conformément à notre hypothèse, le virus vaccinal, germe filtrant et invisible, offre une affinité élective pour les tissus dérivés de l'ectoderme et pour certains organes d'origine endodermique, alors que son affinité pour le sang et les tissus mésodermiques est pratiquement nulle. Certaines cellules ectodermiques exigent une irritation préalable pour fixer le germe et permettre sa pullulation (peau, cornée, cerveau). Les éléments germinatifs se passent parfaitement de cette irritation. Tout en étant d'origine mésodermique, ils attirent le virus vaccinal, pour la raison qu'ils renferment, en puissance, tous les caractères des autres tissus, sans distinction de leur provenance embryologique.

Pour que la vaccine s'attaque à un élément cellulaire donné, il faut donc que cet élément ait une origine ecto-endodermique, et qu'il soit, en outre, mis en état de prolifération régénérative, ou de rajeunissement Caryocinétique par une irritation préalable (peau, cornée, cerveau). A moins qu'il s'agisse de cellules germinatives qui, elles, réalisent toutes ces conditions : caractères

ectodermiques potentiels, prolifération mitotique active et rythmique. La fusion des éléments mâle et femelle ne supprime pas cette affinité, au contraire (ovule fécondé) (1).

Nos recherches sur la culture du virus vaccinal dans les néoplasmes épithéliaux (2) et les considérations exposées dans le *Chapitre* suivant confirment ces conclusions.

CHAPITRE VII

LES RAISONS HISTOLOGIQUES DES AFFINITÉS ÉLECTIVES DE LA NEUROVACCINE.

Nous avons vu que, conformément aux recherches antérieures de Calmette et Guérin, l'inoculation du virus vaccinal dans le torrent circulatoire du lapin (veine marginale de l'oreille ou artère carotide) détermine une localisation de la vaccine sur la peau épilée. L'éruption devient visible vers le quatrième jour.

Une question se pose : *pourquoi la vaccine, introduite dans la circulation générale, se concentre-t-elle sur le segment cutané épilé?* On admet volontiers que l'irritation, déclenchée par l'épilage, est le facteur essentiel de cette localisation. Mais irritation est un terme vague, qui n'explique rien. Pour résoudre le problème, nous avons entrepris des expériences qui ont consisté :

1° A examiner histologiquement, à des intervalles réguliers et rapprochés, la peau épilée chez un animal infecté par voie sanguine et chez un lapin neuf;

2° A rechercher le virus dans la peau épilée, en pratiquant des inoculations cutanées à des lapins neufs, avec des fragments de cette peau (3).

(1) Par contraste, nous avons étudié la distribution, dans le sang et les organes, de deux microbes appartenant au groupe des *mésodermoses*, le staphylocoque et le bacille typhique (injection intra-veineuse). Les cultures ont révélé la présence de ces microbes précisément dans les systèmes tissulaires qui ne permettent pas la pullulation de la vaccine : *râle, ganglions, moelle osseuse, sang.*

(2) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1922, 174, p. 1649.

(3) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 986.

I. — Examen histologique.

a) PEAU SIMPLEMENT ÉPILÉE, CHEZ UN LAPIN NON INFECTÉ.

Dès la *deuxième heure*, on constate, au niveau des papilles dermiques et au voisinage des bulbes pileux, une accumulation de polynucléaires. Certains de ces polynucléaires s'insinuent entre les cellules épithéliales de la couche basale. Mais, après *vingt-quatre à quarante-huit heures*, ces phénomènes diapédétiques s'effacent. Ils sont remplacés par un processus prolifératif, qui a pour siège la couche de Malpighi et surtout les assises épithéliales des bulbes pileux. Il s'agit d'une multiplication caryocinétique assez marquée des épithéliums; les figures de mitose y sont, par endroits, fréquentes. Ce *processus régénératif* est encore marqué le troisième et même le quatrième jour (*Planche I*, fig. 1 et 2).

b) PEAU ÉPILÉE ET RASÉE, CHEZ UN LAPIN NON INFECTÉ.

BADIGEONNAGE DU REVÊTEMENT CUTANÉ AVEC UNE ÉMULSION
DE CERVEAU NORMAL.

Déjà, dès la *première heure*, on constate, au niveau des papilles dermiques et autour des follicules pileux et des glandes cutanées, une diapédèse assez marquée de leucocytes polynucléaires. Certains, parmi ces leucocytes, ont leur noyau fragmenté, transformé en grains hyperchromatiques, éparpillés entre les lamelles du tissu conjonctif. Ces lamelles sont, d'ailleurs, écartées les unes des autres et séparées par un liquide exsudatif.

Trois heures. — Le processus diapédétique devient plus marqué. Les vaisseaux sont dilatés et remplis de globules blancs à noyaux polymorphes.

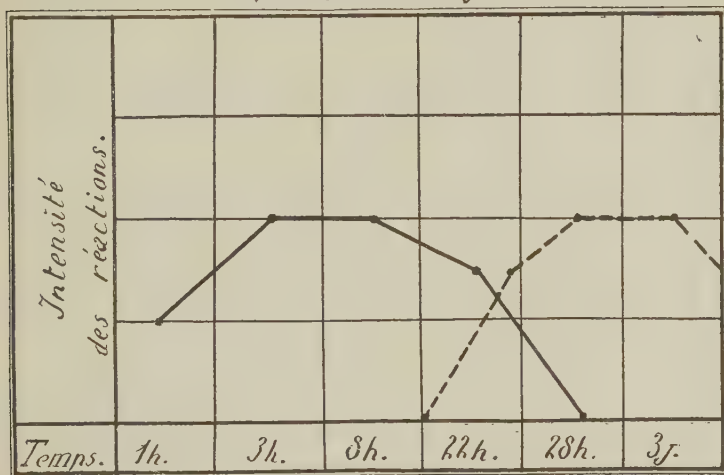
Huit heures. — Même état, mais plus accentué. Les leucocytes polynucléaires se dirigent vers la surface et constituent des foyers circonscrits, situés immédiatement sous la couche de Malpighi, qu'ils soulèvent. Ils montrent une tendance nette à s'extérioriser. Les globules blancs envahissent les follicules pileux et s'insinuent entre les cellules épithéliales de ces follicules. Ici aussi, certains polynucléaires montrent des signes de dégénérescence fragmentaire des noyaux. A la place de la racine du poil arraché, on constate une masse granuleuse, hyaline.

Vingt-deux heures. — L'extériorisation des polynucléaires s'est accomplie presque entièrement. Les leucocytes deviennent rares dans le tissu conjonctif des papilles; en échange, on les trouve accumulés à la surface de la peau, sous l'épithélium de recouvrement; leur dégénérescence est avancée. A ce moment, des signes de prolifération apparaissent au niveau de l'épithélium de la couche de Malpighi et de la racine des poils. Les cellules épithéliales sont plus gonflées, nettement cylindriques, surtout dans la couche basale; l'épiderme est épaissi et contient *quatre à cinq assises cellulaires* (au lieu de deux à trois à l'état normal). De plus, des figures de mitose assez fréquentes apparaissent, tant dans la couche de Malpighi que dans les bulbes pileux.

Il s'agit, en somme, d'une diapédèse première des polynucléaires, évoluant en vingt-quatre ou quarante-huit heures,

suivie d'une régénération mitotique des poils, consécutive à leur arrachement. Le premier de ces phénomènes est de nature traumatique. Il se rencontre chaque fois que l'on pratique l'arrachement des poils, et semble dû, d'une part, à l'hyperémie réflexe, d'autre part à la dilacération mécanique des tissus

Courbe 5.
Lapin épilé, non infecté



—— : réaction diapédétique, polynucléaire.

---- : réaction proliférative, caryocinétique.

COURBE 5. — Réactions diapédétiques et régénératives consécutives à l'arrachement des poils (lapin non infecté). Ligne : courbe des réactions diapédétiques; trait : courbe des réactions régénératives.

et au déchirement des vaisseaux capillaires. L'organisme se débarrasse des polynucléaires extravasés, soit en les éliminant vers la surface de la peau, soit en leur faisant subir une dégénérescence caryolytique.

Le second phénomène (la multiplication mitotique des cellules épithéliales) est d'ordre régénératif. Il aboutit au rajeunissement des épithéliums cutanés et pileux, qui débute après vingt-quatre heures et peut durer quelques jours. La courbe 5 montre la succession de ces deux phénomènes.

c) PEAU ÉPILÉE, CHEZ LES LAPINS INFECTÉS PAR VOIE VEINEUSE.

Jusqu'à la fin du *premier jour*, aucune différence n'apparaît entre la peau épilée et infectée, et la peau épilée non contaminée. Mais, à partir de ce moment, et surtout vers le *troisième jour*, avant que l'on puisse remarquer macroscopiquement l'apparition de l'éruption vaccinale, le revêtement cutané de l'animal infecté offre un tout autre aspect. Le processus prolifératif dont il est question plus haut, au lieu de s'arrêter, s'accroît considérablement. Les mitoses deviennent excessivement fréquentes, non seulement dans les bulbes pileux et dans certaines glandes cutanées, mais aussi dans la couche de Malpighi. L'épiderme s'épaissit de place en place, principalement au niveau des poils arrachés, les bulbes pileux grossissent et se ramifient. On assiste à la formation de véritables *cordons épithéliaux* qui pénètrent assez loin dans le derme, et dont l'extrémité profonde semble se détacher, pour donner naissance à des formations ressemblant aux globes épithéliomateux. Les cellules épithéliales sont d'ailleurs plus volumineuses; certaines sont nettement vacuolaires. Peu après, débute la *vésico-pustule*. Des éléments migrants s'accumulent autour des follicules pileux et des prolongements épidermiques; ils envahissent les interstices des cellules. Celles-ci se vacuolisent, se nécrosent, se séparent les unes des autres, pour donner lieu à des vésico-pustules, petites d'abord, confluentes ensuite (*Planche I*, fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 10; *Planche II*, fig. 1 et 2).

Ces lésions ressemblent à celles décrites par Borrel (1) dans la vaccine provoquée par *inoculation du virus sur la peau rasée* du lapin. L'auteur a insisté sur le caractère prolifératif initial de la pustule, caractère qui disparaît vite, sous l'influence de réactions diapédétiques précoces.

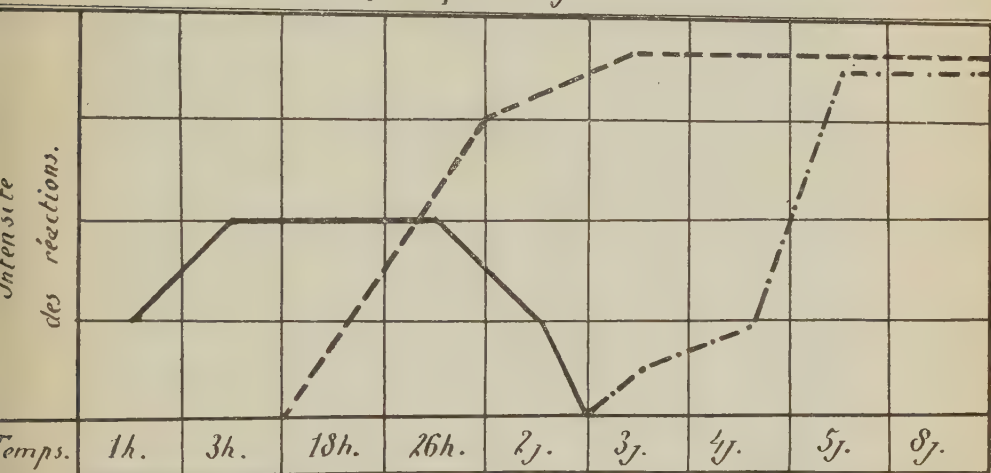
La courbe 6 rend compte de la marche de ce phénomène.

Il en résulte que, *chez les lapins infectés, le virus s'attaque de préférence aux cellules épithéliales des bulbes pileux et de la couche de Malpighi. Ces cellules, que le simple épilage avait déjà mises en état de prolifération régénérative, subissent une excitation de la part du germe; leur vitalité augmente dans des*

(1) BORREL. Ces *Annales*, 1903, 47, p. 99.

proportions marquées, leur segmentation mitotique s'accélère. On a l'impression que le virus va les entraîner vers une transformation néoplasique. Mais bientôt la diapédèse leucocytaire vient arrêter la prolifération épithéliale. Les leucocytes, obéissant à l'appel chimiotactique du microbe, arrivent

*Courbe 6.
Lapin épilé et infecté.*



— : réaction diapédétique, polynucléaire.

-- : réaction proliférative, caryocinétique.

--- : réaction dégénérative, pustulisation.

COURBE 6. — Réactions diapédétiques, prolifératives et dégénératives (pustulisation) consécutives à l'inoculation de la neurovaccine.

en masse, envahissent les cordons épithéliaux et, s'associant aux débris nécrotiques des cellules infectées, forment la vésicopustule.

II. — Recherche du virus.

EXPÉRIENCE. — Le lapin 100/B reçoit 1 c. c. 5 de neurovaccine centrifugée dans la veine marginale de l'oreille, après épilage bilatéral. *Quinze heures, vingt-cinq heures et quarante-huit heures* après l'injection, on prélève un fragment de peau que l'on inocule, par scarification, sur la peau de lapins neufs :

1°	Prélèvement après 15 heures. .	Absence de vaccine.	0
2°	— après 25 heures. .	2 pustules.	+
3°	— après 48 heures. .	36 —	++

Chez le *lapin* 100/B, l'éruption visible n'est apparue que vers la fin du troisième jour.

Ainsi, la recherche du virus par inoculation de peau à des animaux neufs montre que, vers la quinzième heure, la quantité de germes est si petite qu'il est impossible d'en déceler la moindre trace. On ne trouve que de rares unités vers la vingt-cinquième heure ; mais, après quarante-huit heures, une véritable culture s'effectue dans la peau épilée. Or, à ce moment, il n'est pas encore question d'éruption visible à l'œil nu. Seul, le microscope révèle cette phase proliférative que traversent les épithéliums de la couche de Malpighi et des bulbes pileux. Nous devons en conclure que *l'ensemencement de la peau par les rares germes (1) qui parviennent au niveau de la région épilée est suivi d'une pullulation intense vers la quarante-huitième heure, et que cette pullulation coïncide avec la multiplication mitotique des épithéliums cutanés.*

Ces données permettent de concevoir ainsi le *mécanisme* qui préside à l'apparition de *l'éruption vaccinale* au niveau de la peau épilée :

Nous avons démontré que le virus de la vaccine, introduit dans la circulation générale, se localise dans les tissus dérivés de l'ectoderme et de l'endoderme, et aussi dans les cellules germinatives, ovaire et testicule, son affinité pour les éléments mésodermiques étant pratiquement nulle. De plus, nous avons prouvé que *ce virus pullule abondamment dans les néoplasmes épithéliaux du rat et de la souris, même lorsqu'il est injecté dans les veines.* On le retrouve également dans la tumeur des poules atteintes d'épithélioma. Bref, le germe de la vaccine *montre une préférence nettement élective pour toute cellule dérivée de l'ecto-endoderme en état de prolifération caryocinétique, peu importe si elle est normale ou néoplasique, ou encore*

(1) Il est probable que la plupart des germes vaccinaux inoculés dans les veines se détruisent dans le sang et dans les organes mésodermiques (hématopoïétiques) ; de rares unités échappent à cette destruction et ensemencent les épithéliums rajeunis de la peau épilée. La vie hématique de la vaccine n'est qu'éphémère (une heure chez le lapin, d'après Prowazek et Yamamoto).

pour les éléments germinatifs dont la multiplication est intense et rythmique.

Or, nous venons de voir que l'arrachement des poils détermine une multiplication régénérative des épithéliums des bulbes pileux et de la couche de Malpighi. L'état mitotique de ces cellules fait que le virus se fixe sur elles et qu'il s'y multiplie, comme il se fixe et se multiplie dans l'ovaire et le testicule, ou dans un néoplasme épithélial, ou encore dans l'épithélioma des poules. Et de même que lorsqu'on le cultive dans une tumeur expérimentale, il détermine d'abord une augmentation du volume du néoplasme, avant d'annihiler plus ou moins totalement les facultés de greffe, de même il provoque ici une multiplication intense des épithéliums cutanés, avant de les nécroser et de les transformer en pustules.

Au facteur de localisation représenté par l'état de rajeunissement mitotique s'en ajoute un autre : *la réaction diapédétique qui précède ce rajeunissement.* Il est, en effet, probable que, lors de l'inoculation du virus dans le torrent circulatoire, les leucocytes polynucléaires s'emparent des germes circulants qu'ils transportent hors des vaisseaux papillaires. En se détruisant, ces leucocytes mettent en liberté les éléments vaccinaux inclus dans leur protoplasma, ou fixés sur leurs noyaux. La mise en liberté du virus au contact même de cellules épithéliales en état de mitose assure l'ensemencement de ces cellules et l'éclosion des vésico-pustules (1).

Quoi qu'il en soit, ces recherches mettent en évidence *l'affinité marquée de l'ultravirus vaccinal pour toute cellule ectodermique ou germinative en état de prolifération mitotique.* Nous ignorons les raisons intimes de cette affinité, qui établit une analogie frappante entre la vaccine et les *rayons X* ou les *émanations du radium*. S'agit-il d'une hypersensibilité nucléaire (perméabilité) à l'égard du germe, créée par la phase caryocinétique que traversent les épithéliums en voie de régénération ? S'agit-il, au contraire, d'une modification de constitution chimique, rendant le milieu cellulaire plus apte à fixer

(1) Pour L. Camus, l'hyperémie est le facteur principal qui détermine la localisation du germe vaccinal sur la peau épilée. Notre conception cadre mieux avec les faits, y compris la greffe de la vaccine sur les *nævi cutanés*, après injection intra-veineuse chez le lapin (L. Camus).

et à cultiver le microbe? La première de ces hypothèses nous semble plus plausible, étant donné ce que l'on sait des affinités du virus vaccinal pour les noyaux (lésions nucléaires spécifiques).

CHAPITRE VIII

ESSAIS SUR L'IMMUNITÉ DANS LES ECTODERMOSSES NEUROTROPES. NEUROVACCINE, HERPÈS, ENCÉPHALITE.

Deux séries de faits seront exposées dans ce *Chapitre* : les uns, d'un intérêt surtout pratique, concernent l'*immunité croisée entre la dermovaccine et la neurovaccine* ; les autres se rapportent au *mécanisme de l'état réfractaire dans les ECTODERMOSSES NEUROTROPES*.

I. — Immunité croisée entre la dermovaccine et la neurovaccine.

1° LA NEUROVACCINE *immunise contre la* DERMOVACCINE. — Nos expériences ont été faites sur le *lapin* et sur le *singe*.

EXPÉRIENCE. — a) *Lapin*. Le *lapin 44/Af* est inoculé sur la peau de l'oreille avec la neurovaccine. Quinze jours après, on essaie, avec le même virus, sa sensibilité cornéenne et cutanée. La cornée réagit par une forte kératite vaccinale, la peau se montre vaccinée. Sept jours après cette dernière inoculation, on infecte l'animal par *voie crânienne* : il résiste.

Le *lapin 81/Mf* est infecté avec la neurovaccine, par voie cutanée ; vingt-sept jours après, on essaie sa sensibilité par injection du même virus dans le *cerveau* : survie de l'animal, dont la peau se montre réfractaire vingt-trois jours après. Quarante jours après la première infection de ces deux lapins, on épile et on rase la peau du flanc, puis on leur inocule, après scarification, une émulsion épaisse de dermovaccine (*Cow Pox* Fasquelle). La même opération est pratiquée sur le *lapin témoin 11/Mff*. Résultat :

JOUR	LAPIN 44/Af	LAPIN 81/Mf	LAPIN TÉMOIN 11/Mff
2 ^e	Zéro 0	Zéro 0	Erythème.
3 ^e	Zéro 0	Petite éruption très discrète. +	Vacc. confl. +++++
4 ^e	Zéro 0	Petite érupt. effacée. +	Idem. ++++
7 ^e	Très rares papules presque guéris. . . +	Guéri. 0	Idem. +++++
9 ^e	Zéro 0	Zéro 0	Idem. +++++

b) *Singe*. Le *Macacus cynomolgus*, n° 17, inoculé par voie cutanée avec la neurovaccine (*Chapitre III*, p. 13) et guéri, est infecté de la même manière avec la *dermovaccine* (virus Fasquelle), trente-deux jours après. Aucune réaction.

2° LA DERMOVACCINE (*Cow-Pox*) immunise l'animal contre la NEUROVACCINE de passage (VIRUS FIXE).

EXPÉRIENCE. — Le *lapin* 11/*Mff* de l'expérience précédente, vacciné avec la *dermovaccine* Fasquelle, est éprouvé, dix-neuf jours après, par inoculation cutanée de neurovaccine (en même temps que le *lapin témoin* 69/*Bff*). Le premier animal ne réagit pas, le second fait une éruption vaccinale confluyente.

Ces expériences permettent de conclure que la *neurovaccine* engendre l'immunité cutanée à l'égard de la *dermovaccine*, et inversement.

Cette conclusion est intéressante au point de vue pratique. *Rapprochée des résultats concernant l'inoculation de la neurovaccine à l'homme, elle autorise l'utilisation du virus cérébral dans la vaccination antivariolique.*

II. — Considérations sur le mécanisme de l'immunité vaccinale. L'état réfractaire dans les ectodermoses neurotropes.

L'immunité vaccinale a été l'objet de nombreuses études expérimentales. Paschen (1), dans son article sur la *Vaccine*, du *Manuel des Techniques et des Méthodes de l'Immunité* (Kraus et Levaditi), résume nos connaissances sur ce sujet. On sait que l'état réfractaire post-vaccinal n'a qu'une durée limitée, variable suivant les espèces animales. Il a été établi que cet état se déclare très rapidement après l'éclosion de la pustule vaccinale cutanée. D'ailleurs, déjà pendant l'évolution de cette pustule, la façon dont le revêtement cutané réagit à l'égard d'inoculations subintrales, change d'une manière appréciable : les pustules « secondaires » apparaissent plus vite et sont de plus en plus avortées (*phénomène allergique* de v. Pirquet). On connaît depuis longtemps les propriétés microbicides du sérum des animaux vaccinés [Raynaud (2), Straus, Chambon et

(1) KRAUS et LEVADITI. *Handb. der Technik und Methodik der Immunitätsforsch.*, 1911, 1, p. 465.

(2) RAYNAUD. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1877, 84, p. 453; *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1878, p. 875.

Ménard (1), Béclère, Chambon et Ménard (2), L. Camus (3), etc.]. Enfin, ces études ont montré l'indépendance de la cornée et de la peau, au point de vue de leur participation à l'immunité ectodermique. D'après Hückel (4) et Paschen (5), *la vaccine cutanée engendre l'état réfractaire de la peau, à l'exclusion de la cornée, qui conserve sa sensibilité; d'autre part, la kératite vaccinale provoque l'immunité de la cornée infectée, et non pas celle de la cornée opposée et du revêtement cutané.*

De là, deux théories pour expliquer l'immunité vaccinale. Les uns admettent que cette immunité est de nature exclusivement humorale, la destruction du virus s'opérant, chez les animaux immuns, grâce aux principes microbicides circulant (L. Camus). D'autres soutiennent que l'état réfractaire est purement local, en ce sens que chaque système tissulaire se vaccine pour son propre compte. L'infection vaccinale de la peau réalise l'immunité cutanée, de même que la pustule cornéenne immunise la cornée, et non pas d'autres territoires similaires.

Nous avons entrepris de nombreuses expériences dans le but de préciser, autant que possible, le mécanisme de l'immunité. Elles ont été réalisées non seulement avec la vaccine (*neurovaccine*), mais aussi avec d'autres virus appartenant au groupe des ectodermoses neurotropes [en particulier ceux de l'herpès et de l'encéphalite, dont nous avons établi les relations intimes avec le germe vaccinal (Levaditi, Harvier et Nicolau (6))]. Ces expériences sont loin d'être terminées. Les faits établis nous semblent cependant assez démonstratifs pour mériter d'être résumés dans ce travail.

L'ensemble de ces faits nous a permis de formuler le principe général suivant : *l'introduction du virus dans un tissu pour lequel il offre à l'origine une affinité élective* (peu importe s'il s'agit d'une inoculation directe, ou d'un apport par la cir-

(1) STRAUS, CHAMBON et MÉNARD. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 20 décembre 1890.

(2) BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. *Ces Annales*, 1896, **10**, p. 1; 1899, **13**, p. 81.

(3) CAMUS. *Journ. de Physiologie et de Pathologie générales*, 1908, n° 3, p. 455; 1909, n° 4, p. 629.

(4) HÜCKEL. *Die Vaccinekörper.*, 1898.

(5) PASCHEN. *Jahresb. der deutschen Impfanstalt*, 1903; *Med.-stat. Mitt. des kaiserlich. Gesundheitsamtes*. Cf. également, PROWAZEK, JÜRGENS, KRAUS et VOLK, etc.

(6) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, **86**, p. 425.

ulation sanguine) réalise l'état réfractaire non seulement de ce tissu, mais aussi de tous les autres systèmes cellulaires sensibles. Ce principe ne souffre qu'une seule exception : la cornée. Ainsi que nous l'avons dit précédemment, cet organe semble occuper une place à part. Ce qui vient d'être énoncé est confirmé non seulement par les essais concernant la vaccine, mais aussi par ceux qui se rapportent à l'herpès et à l'encéphalite. En voici la preuve :

1° *L'infection de la peau détermine l'état réfractaire :*

a) *du revêtement cutané ; b) du testicule ; c) du névraxe.*

a) *L'état réfractaire cutané post-vaccinal est un fait classique.*

b) *L'état réfractaire du testicule.*

EXPÉRIENCE. — Le lapin 43/M est infecté avec la neurovaccine par voie cutanée. Il fait une belle éruption vaccinale. Vingt-quatre jours après, on injecte dans le testicule droit de la neurovaccine glycinée. Le lapin 73/O, inoculé, lui aussi, par voie testiculaire, sert de témoin. Le premier animal montre, le deuxième jour, une réaction locale passagère. Le second fait une grosse orchite vaccinale, est malade et succombe le huitième jour.

Cette expérience montre que *l'infection vaccinale de la peau réalise l'état réfractaire du testicule.*

c) *L'immunité du névraxe.*

1° HERPÈS ET ENCÉPHALITE. — Nous avons montré antérieurement que l'infection du segment cutané de l'ectoderme peut entraîner un état réfractaire du névraxe [Levaditi et Nicolau (1)].

EXPÉRIENCE. — Le lapin 27/Mf est inoculé sur la peau (procédé Calmette et Guérin) avec du virus encéphalitique, le 18 septembre 1921. L'inoculation provoque une dermite papulo-squameuse, qui guérit; l'animal survit. Vingt-quatre jours plus tard, nouvelle inoculation cutanée avec le même virus; le lapin 25/ Af sert de témoin. Ce dernier meurt d'encéphalite le quatorzième jour, tandis que le lapin vacciné survit. Six jours après, on scarifie sa cornée avec le même virus encéphalitique. Le témoin (lapin 55/ Af) meurt d'encéphalite le huitième jour, le lapin 27/Mf fait de la kératite, mais en guérit et survit. Enfin, vingt-deux jours après, on injecte dans le cerveau du lapin 27/Mf du virus herpétique au 1.000° (le lapin 64/ Of sert de témoin) : survie du premier, mort du témoin le quatrième jour (encéphalite). Schéma 6, fig. 3.

(1) LEVADITI et NICOLAU. C. R. de l'Acad. des Sc., 1921, 173, p. 794; C. R. de la Soc. de Biol., 1922, 86, p. 228.

Une autre expérience a fourni un résultat analogue (schéma 7, fig. 4).

Ces essais prouvent que *l'infection du segment cutané de l'ectoderme détermine l'état réfractaire du névraxe, mais ne modifie pas d'une façon appréciable la sensibilité de la cornée.*

Sans exclure totalement la voie sanguine, nous pensons que *c'est surtout la voie nerveuse qu'utilise le germe pour se propager de la périphérie vers les centres encéphalo-médullaires, afin d'y*

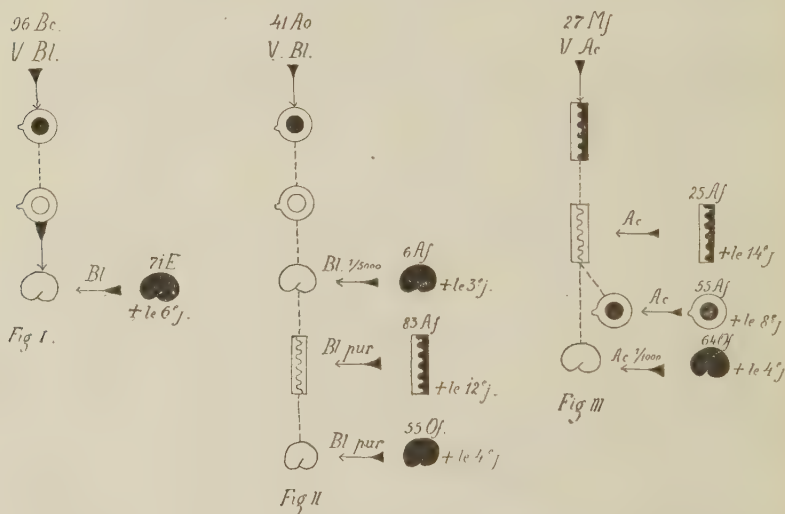


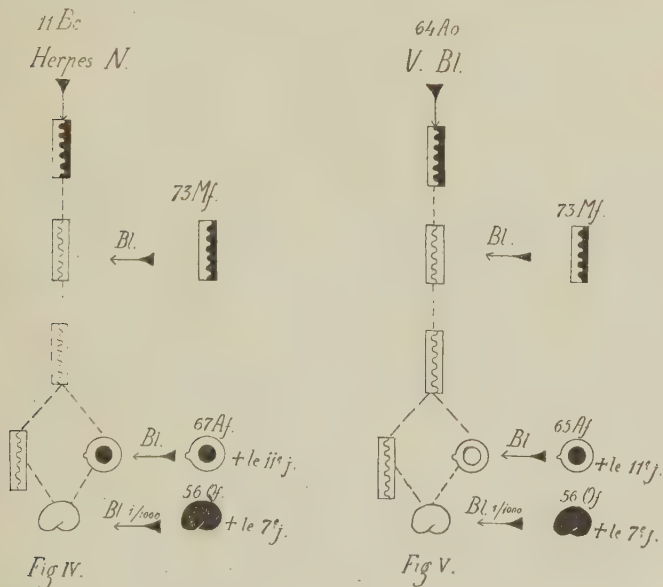
SCHÉMA 6. — Le noir indique inoculation positive; le blanc indique inoculation négative.

provoquer l'infection passagère qui détermine l'immunité. Nous l'avons prouvé en ce qui concerne l'œil, puisque nous avons montré, avec Harvier, que le virus, inoculé à la cornée, se propage au cerveau le long de la rétine et des filets du nerf optique. Il en est de même de *l'infection cutanée*, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE. — Le lapin 10/Af est inoculé sur la peau avec le virus encéphalitique des porteurs (Ac). Il fait une belle éruption papulo-squameuse qui guérit, mais l'animal se paralyse et meurt d'encéphalite le quinzième jour. On prélève le cerveau, la moelle épinière et les nerfs du flanc correspondant à la région cutanée inoculée. L'encéphale et la moelle se montrent infectieux; quant aux nerfs, ils renferment des quantités appréciables de virus. Inoculés dans le cerveau du lapin 90/At, ils lui confèrent une encéphalite mortelle.

2° VACCINE. — Les expériences sur la vaccine, disposées de la même manière, montrent la participation du névraxe à l'état réfractaire provoqué par l'infection vaccinale du revêtement cutané (1).

EXPÉRIENCE I. — Les lapins 42, 44, 48 et 45/*Af* sont inoculés, par voie cutanée, le 15 novembre 1921; quinze jours après, alors que les pustules sont guéries, on éprouve leur sensibilité cornéenne et cutanée. L'expérience montre



SCHEMA 7.

qu'à ce moment, la peau était vaccinée, tandis que la cornée ne l'était pas (kératite intense). Le 8 décembre, soit vingt-quatre jours après, ces lapins sont infectés, par voie cérébrale, avec le virus vaccinal de passage (cerveau); le lapin 54/*Of* sert de témoin. Ce dernier meurt d'encéphalite vaccinale le sixième jour (lésions intenses du cerveau), tandis que les lapins 44/*Af* et 45/*Af* survivent. Quant au lapin 42/*Af*, il succombe le seizième jour, mais son cerveau se montre dépourvu de virus et de lésions.

EXPÉRIENCE II. — Neuf lapins ont été infectés par voie cutanée, à des dates diverses. Trois d'entre eux ont présenté, en même temps qu'une éruption de vésico-pustules sur la peau, une kératite vaccinale. Le 3 décembre 1921, on leur inocule, dans le cerveau, du virus vaccinal de passage; en même temps qu'au lapin témoin 3/*Mff*. Ce dernier meurt d'encéphalite vaccinale le cinquième jour; les résultats de l'inoculation des autres animaux sont consignés dans le tableau suivant :

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 233.

LAPINS	ANCIENNES LÉSIONS		TEMPS ÉCOULÉ entre l'infection et l'épreuve cérébrale	RÉSULTATS
	PEAU	CORNÉE		
9/Bf.	++++	+++	16 jours.	Survit.
12/Bf.	++++	+++	16 —	Mort le 8 ^e j. <i>Aucune in- fection vaccinale.</i>
5/Bf.	1 pust. . +	+++	16 —	Survit.
93/Bf.	++++	0	19 —	Survit.
88/Of.	2 pust. . +	0	21 —	Survit.
83/Of.	1 pust. . +	0	22 —	Survit.
77/Of.	20 pust. ++	0	24 —	Survit.
74/Of.	++++	0	25 —	Survit.
76/Of.	++++	0	25 —	Survit.
Témoin 3/Mff. .	—	—	»	Mort le 5 ^e jour.

Plusieurs de ces lapins (5/Bf, 77/Of et 76/Of) sont morts le quinzième, le seizième et le dix-septième jour, mais l'examen histologique et l'inoculation ont montré qu'ils n'ont pas succombé à une infection vaccinale.

Ces expériences prouvent que *les animaux infectés par voie cutanée et cornéenne, ou tout simplement par le revêtement cutané, sont, du seizième au vingt-cinquième jour (1), réfractaires à l'inoculation intra-cérébrale d'un virus vaccinal qui tue le témoin en cinq jours.* Cette immunité cérébrale n'exige pas une infection préalable massive de la peau ; une ou deux pustules cutanées suffisent (*lapins 83/Of et 88/Of*). Elle ne nécessite pas, non plus, une infection cutanée de longue durée. En effet, chez le *lapin 48/Af*, de l'expérience I, nous avons inoculé le virus au pavillon de l'oreille, et nous avons excisé cette oreille quarante-huit heures après ; malgré l'excision précoce du foyer primitif, il y eut état réfractaire non seulement cutané, mais aussi cérébral.

L'immunité du névraxe, créée par l'infection vaccinale de la peau, est rigoureusement spécifique. En effet, l'inoculation du virus herpétique tue, par encéphalite, les animaux dont le système nerveux central est réfractaire à la vaccine.

EXPÉRIENCE. — Le *lapin 88/Of*, réfractaire à la vaccine et éprouvé par voie cérébrale, est infecté, par voie cutanée et cornéenne, avec du virus herpétique de passage (*virus Blanc*). Le *lapin 26/O*, inoculé de la même manière,

(1) L'immunité cérébrale dure au moins cinquante-sept jours.

sert de témoin. Les deux animaux font de la kérato-conjonctivite et une légère éruption sur la peau; ils succombent le huitième jour d'encéphalite herpétique (lésions caractéristiques du cerveau).

CONCLUSIONS. — L'ensemble de ces constatations montre que *l'infection du segment cutané de l'ectoderme détermine, en plus de l'immunité locale de ce segment, l'état réfractaire du névraxe (segment invaginé du même ectoderme) et du testicule.*

2° *L'infection de la cornée réalise l'état réfractaire du névraxe.*

Doerr et Schnabel (1), de même que Levaditi et Nicolau (2), ont montré que l'inoculation du virus de l'herpès à la cornée du lapin provoque, en plus de l'immunité locale, l'état réfractaire du névraxe. Les animaux supportent, par voie cérébrale, des quantités de virus qui tuent infailliblement les témoins. Voici le protocole de nos expériences :

EXPÉRIENCE I. — Le lapin 96/Bc est inoculé à la cornée avec le virus herpétique B, le 10 juin 1921. L'animal guérit de sa kérato-conjonctivite et survit Trente et un jours après, injection intra-cérébrale du même virus; le lapin 71/E sert de témoin. Ce dernier succombe d'encéphalite le sixième jour; le lapin vacciné survit.

EXPÉRIENCE II. — Le lapin 41/Ao est inoculé de la même manière (même virus) le 27 septembre. Quarante et un jours après, on lui injecte dans le cerveau, 0 c. c. 2 d'une dilution au 5.000^e de virus herpétique B; le lapin 6/Af sert de témoin. Ce dernier meurt d'encéphalite le troisième jour; le lapin 41/Ao survit. Nouvelle inoculation intra-crânienne, quarante-deux jours après, avec du virus herpétique pur (témoin : lapin 55/Of). Le témoin succombe d'encéphalite le quatrième jour; le lapin vacciné survit. (Schéma 6, fig. 1 et 2.)

Quelques essais faits avec la *neurovaccine* ont fourni des résultats semblables aux précédents.

3° *L'injection du virus dans le cerveau immunise le revêtement cutané.*

En 1908, Lipschütz (3), expérimentant avec le virus de l'épithélioma contagieux des oiseaux, se demandait si l'inoculation

(1) DOERR et SCHNABEL. *Schweiz. med. Woch.*, 1921, nos 20 et 24; *Zeitschr. für Hygiene*, 1921, 94, 29.

(2) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 228.

(3) LIPSCHÜTZ. *Centr. für Bakt.*, 1908, 46, fasc. 7, p. 620. D'après LOEFFLER (in FRIEDBERGER et PFEIFFER. *Lehrbuch der Mikrobiologie*, 1919, 2, p. 1112), l'inoculation de la vaccine dans le cerveau engendre l'immunité cutanée.

du germe dans le névraxe déterminait l'état réfractaire du revêtement cutané. Ses essais n'ont pas abouti à des résultats précis. Nous avons entrepris des expériences analogues avec le virus de l'herpès et de l'encéphalite, et aussi avec la neurovaccine. Malheureusement, il est très difficile de conserver vivants, pendant un temps suffisamment long, des lapins infectés par voie crânienne, même lorsqu'on a soin de leur inoculer des dilutions virulentes très étendues. Ils succombent d'encéphalite, dès qu'on dépasse certaines concentrations. Il y a cependant des exceptions, ainsi qu'il résulte de l'expérience ci-dessous :

EXPÉRIENCE. — Le *lapin* 22/B survit à une inoculation intra-cérébrale de neurovaccine. Dix-huit jours après, on lui injecte, par la même voie, 0 c.c.25 d'une dilution de neurovaccine au 1/500.000, en même temps qu'aux lapins neufs 90/B, 91/B et 92/B. Ces derniers succombent d'encéphalite vaccinale le septième, le huitième et le neuvième jour. Le *lapin* 22/B survit. Vingt-quatre jours après, on infecte ce lapin, par voie cutanée, avec de la vaccine virulente; le *lapin* 84/OM sert de témoin. Résultat :

	LAPIN 22/B (VACCINÉ)		LAPIN 84/OM (TÉMOIN)
2 ^e jour.	Zéro 0	Début d'éruption vaccinale.	+
4 ^e —	3 petites pust. avortées. +	Vaccine confluente.	++++
6 ^e —	3 pustules avortées . . +	—	++++
10 ^e —	Guérison. 0	—	++++

Cette expérience montre que, lorsqu'on réussit, non sans peine, à vacciner le lapin par voie cérébrale, l'animal se montre presque complètement réfractaire à l'inoculation du virus sur le revêtement cutané (1).

*
* *

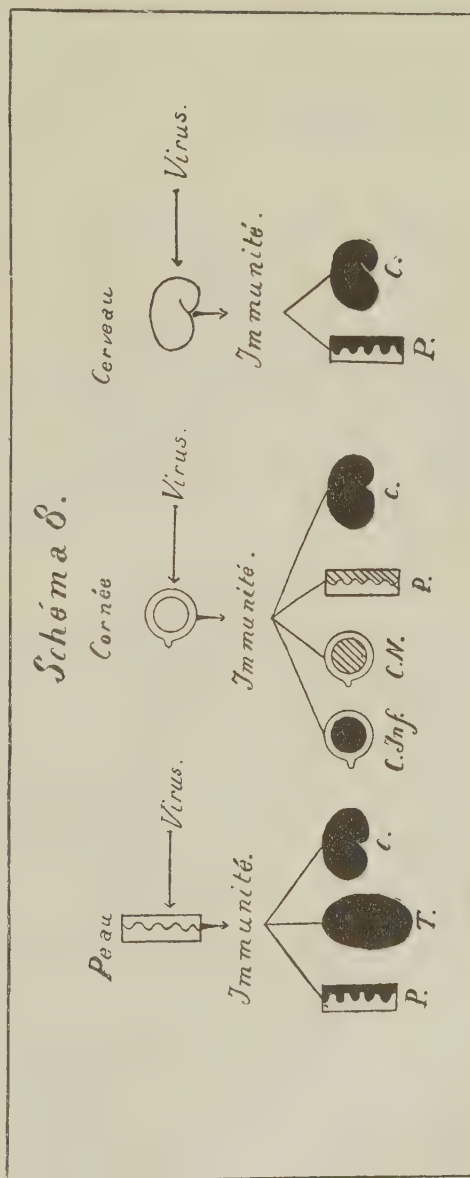
Nous avons insisté sur les particularités de la cornée, au point de vue de l'immunité antivaccinale. Il est de notion courante que l'immunité cornéenne, essentiellement locale, respecte la sensibilité cutanée, et inversement. Ceci est vrai, en principe. [La règle n'est pas sans souffrir cependant d'exceptions. D'abord, Doerr et Schnabel (2) démontrent que

(1) Des essais analogues, faits sur la poule (inoculation de dermovaccine dans le cerveau), ont abouti à des résultats négatifs. Rien d'étonnant, puisque ni la dermovaccine, ni la neurovaccine ne sont pathogènes pour la poule, par inoculation intra-crânienne.

(2) DOERR et SCHNABEL. *Loc. cit.*

l'affirmation de Löwenstein (1), à savoir que, dans l'herpès, l'état réfractaire acquis d'une cornée n'entraîne pas l'immunité de la cornée opposée, n'est pas tout à fait exacte. La cornée non inoculée finit, elle aussi, par participer à l'immunité [Cf. également Sato (2)]. Ensuite, nous avons prouvé, à propos de l'herpès (3) que, si l'on considère la cornée et la peau, *il se crée, sur le territoire infecté, une immunité locale qui retentit sur l'autre territoire, en prenant l'aspect d'une immunité secondaire, plus éphémère.* En outre, nous avons établi que, dans certains cas, *la peau peut rendre réfractaires la cornée et le névraxe.* En voici la preuve :

EXPÉRIENCE. — Le lapin 64/Ao, inoculé sur la peau avec le virus herpétique B, acquiert l'immunité culaire. Sa cornée, éprouvée quarante-sept jours après, se montre réfractaire (le témoin, lapin 63/Af, fait de la kératite et meurt d'encé-



SCHEMA 8. — L'immunité dans les ectodermoses neurotropes. P, peau ; T, testicule ; C, cerveau.

(1) LÖWENSTEIN. *Klin. Monatsbl. für. Augenheilk.*, 1920, **64**, p. 15.

(2) SATO. *Zeitschr. für Immunitätsforsch.*, Orig. 1921, **32**, p. 481.

(3) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, **173**, 1922, p. 749.

phalite le onzième jour). Inoculé par voie cérébrale, dix-neuf jours après (virus herpétique B, au 1.000^e), il survit, tandis que le témoin 53/0/ succombe d'encéphalite le septième jour (schéma 7, fig. 5).

Le schéma 8 rend compte de l'influence réciproque d'un tissu sur l'autre, au point de vue de l'état réfractaire acquis dans les ectodermoses neurotropes (p. 79).

CONCLUSIONS. — *Dans les ectodermoses neurotropes [vaccine, herpès, encéphalite (1)], l'immunité ne se cantonne pas exclusivement au système tissulaire qui a été aux prises avec le virus. Tous les tissus sensibles pour lesquels ce virus offre une affinité élective participent à l'état réfractaire (excepté la cornée, laquelle paraît jouir d'une indépendance, d'ailleurs, assez relative). Ainsi, l'immunité de la peau entraîne celle du névraze et du testicule; l'état réfractaire de la cornée détermine souvent un état semblable de la peau et du cerveau; l'immunité de l'encéphale peut provoquer celle du revêtement cutané, etc.*

*
* *

Ces considérations nous ont conduit à concevoir de la manière suivante le mécanisme de l'état réfractaire dans la vaccine, l'herpès et l'encéphalite.

« Lorsqu'on l'inocule dans un des systèmes tissulaires réceptifs (peau, cornée, cerveau, testicule), le virus ne se contente pas d'agir localement; il se généralise (par la voie sanguine, ou par la voie des nerfs périphériques), pour aller se greffer sur tous les tissus qui l'attirent, en vertu de leurs affinités spécifiques. Parvenu dans l'organe sensible, le germe s'y multiplie et y provoque souvent des lésions. Lorsque celles-ci, passant de l'état aigu à l'état chronique, guérissent, le tissu acquiert l'immunité; il devient insensible à une nouvelle infection. Son insensibilité se traduit de deux manières: d'une part, l'organe vacciné détruit le virus avec une rapidité surprenante; d'autre part, il cesse de réagir, par des altérations histologiques caractéristiques, à toute attaque nouvelle de la part du germe. En d'autres termes, le virus-antigène agit sur

(1) Peut-être aussi la poliomyélite et la rage.

« chaque système tissulaire réceptif, pour y créer un état réfractaire local et indépendant. Tout organe vacciné se défend pour son propre compte et par ses propres moyens. L'IMMUNITÉ GÉNÉRALE SE DÉCOMPOSE EN AUTANT D'IMMUNITÉS PARTIELLES QU'IL Y A DE TISSUS SENSIBLES. Cette immunité semble indépendante de l'action microbicide des humeurs. »

Cette conception ne saurait être acceptée sans une vérification rigoureuse de chacune des affirmations sur lesquelles elle s'appuie. Reprenons ces affirmations, et voyons jusqu'à quel point elles sont conformes aux faits établis expérimentalement.

1° LE VIRUS, INOCULÉ DANS UN TISSU DONNÉ, SE GÉNÉRALISE POUR ALLER SE FIXER SUR LES AUTRES ORGANES RÉCEPTIFS. — Les faits résumés au *Chapitre III* vérifient cette assertion. Nous avons vu, en effet, que la vaccine, inoculée dans le cerveau, se localise sur la peau et sur la muqueuse buccale (élimination salivaire); déposée sur la peau, on la retrouve dans l'encéphale; injectée dans la trachée, elle apparaît sur la peau; inoculée dans le testicule, on la décèle sur le revêtement cutané et dans le névraxe. On sait, d'autre part, que les virus de l'herpès et de l'encéphalite, déposés sur la cornée ou sur la peau, envahissent le cerveau; il en est de même lorsque le germe encéphalitique est introduit dans le testicule (Levaditi, Harvier et Nicolau).

2° CETTE GÉNÉRALISATION S'EFFECTUE TRÈS RAPIDEMENT. — Nous avons établi que la vaccine, introduite dans le torrent circulatoire, peut être décelée dans le testicule et l'ovaire dès la troisième heure. Mais ce qui permet de saisir mieux la rapidité de cette généralisation, c'est la précision du moment où apparaît l'immunité, et aussi le rôle de la lésion locale dans la genèse de l'état vaccinal.

En ce qui concerne le premier point, les recherches de v. Pirquet ont montré que l'allergie débute déjà pendant l'évolution de la pustule mère. Avant que celle-ci se cicatrise, la façon dont le revêtement cutané réagit est notablement modifiée. L'allergie, prélude de l'immunité ectodermique, montre que, peu de temps après la première scarification virulente, le germe a déjà impressionné l'organisme, dont il a changé sensiblement les caractères réactionnels.

Mais il y a plus. Inoculons la vaccine sur une région cutanée facile à exciser, et extirpons le foyer d'infection à des intervalles plus ou moins rapprochés du moment où fut pratiquée l'inoculation. Comment se comportera le reste de l'ectoderme, au point de vue de l'éclosion de l'état réfractaire? Le foyer initial est-il nécessaire à la création d'un pareil état? Combien de temps, après le début de la pustule, peut-on l'exciser, sans influencer l'immunité?

De telles expériences ont été réalisées par Kraus et Volk (1). Elles ont montré que l'éruption vaccinale cutanée n'était nullement indispensable, et que l'immunité apparaissait même lorsqu'on supprimait le foyer primitif peu de temps après l'infection. Nous avons entrepris des recherches analogues, en les disposant d'une manière un peu différente.

EXPÉRIENCE. — Les lapins 45/*Af*, 47/*Af*, 44/*Af* et 48/*Af* sont infectés avec la neurovaccine, par inoculation sur la peau épilée et scarifiée de l'oreille droite (moitié supérieure). L'oreille est excisée quarante-huit heures, six jours et treize jours après l'inoculation (le lapin 48/*Af* sert de témoin). Le tableau suivant montre l'évolution de la vaccine et le moment précis où l'oreille fut excisée.

JOUR	LAPIN 44/ <i>Af</i>	LAPIN 47/ <i>Af</i>	LAPIN 45/ <i>Af</i>	LAPIN 48/ <i>Af</i>
2 ^e	Vaccine . . . + Opéré le 2 ^e jour.	Vaccine.. . +	Vaccine. +	Vaccine. +
4 ^e	»	+	++	+++
5 ^e	»	++	+++	++++
		Opéré le 6 ^e jour.		
7 ^e	»	»	++++	++++
13 ^e	»	»	Opéré le 13 ^e jour; presque guéri.	Voie de guéri- son.

Vingt-six jours après l'inoculation, on éprouve la sensibilité cornéenne et cutanée de ces animaux. L'expérience montre que, à ce moment la cornée est encore sensible à la vaccine (kératite vaccinale intense chez tous les lapins), tandis que la peau se montre totalement réfractaire. Trente-trois jours après, on infecte, par voie cérébrale (neurovaccine), les lapins 44/*Af* (opéré le deuxième jour) et 45/*Af* (opéré le treizième jour), en même temps que le lapin témoin 54/*Of*. Celui-ci succombe d'encéphalite vaccinale (lésions typiques) le sixième jour; les deux autres animaux survivent.

(1) KRAUS et VOLK. *Wien. klin. Woch.*, 19, p. 620; *Sitzungsb. der Kais.-Königl. Akad. der Wissenschaften*, Vienne, 1907, 116, p. 296.

Cette expérience prouve que *l'excision du foyer primitif, pratiquée le treizième jour, le sixième jour et même le deuxième jour, n'empêche ni l'éclosion de l'immunité cutanée, ni celle de l'état réfractaire du névraxe* (la cornée, comme d'habitude, reste sensible). Il s'ensuit que *le germe quitte très rapidement le point d'inoculation, pour aller contaminer les systèmes tissulaires réceptifs et les vacciner*. En outre, l'excision de la lésion locale, alors que l'état réfractaire est déjà établi, ne fait pas fléchir l'immunité tissulaire. La conception, d'après laquelle cette lésion serait la principale source d'anticorps, est donc erronée (1).

3° LA VOIE DE PROPAGATION DU GERME PEUT ÊTRE, OU LA CIRCULATION SANGUINE, OU LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE. — *Le rôle du sang*, comme véhicule, est prouvé, d'une part, par la présence du virus dans la circulation, au début de la maladie (vaccine, herpès : Doerr et Schnabel); d'autre part, par le fait que l'injection de la neurovaccine dans le torrent circulatoire permet sa localisation dans les organes qui offrent pour elle une affinité élective.

Quant à la propagation *le long des nerfs périphériques*, elle est démontrée par les expériences de Levaditi, Harvier et Nicolau (2), sur l'encéphalite et l'herpès. Ces auteurs ont montré que le virus encéphalitique, inoculé sur la cornée, envahit le système nerveux central en cheminant le long du nerf optique; il en est de même du germe de l'herpès, déposé sur le revêtement cutané (nerfs rachidiens). De plus, nous avons vu que la neurovaccine, injectée dans le nerf sciatique, se dirige le long de ce nerf vers la moelle lombaire, où elle pullule et provoque des modifications histologiques (*Chapitre III*, p. 24).

4° PARVENU DANS LE SYSTÈME TISSULAIRE RÉCEPTIF, LE GERME Y ENGENDRE SOUVENT DES LÉSIONS, DONT LA GUÉRISON EST SUIVIE D'IMMUNITÉ. — Lorsqu'on examine le cerveau d'un lapin qui, ayant survécu à une encéphalite herpétique d'origine cor-

(1) LEVADITI et BANU (*La Presse Médicale*, 1920, 28, p. 735) ont montré que la lésion locale, produite par l'inoculation sous-cutanée de *vaccin antityphique gélatiné* (lapin), n'était pas indispensable pour la production d'anticorps (agglutinines).

(2) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. Ces *Annales*, *loc. cit.*

néenne ou cutanée, a acquis l'immunité cérébrale, on constate souvent des altérations qui diffèrent de celles de l'encéphalite proprement dite. Pas d'inflammation aiguë des méninges, ni de neuronophagie au niveau de la zone élective, mais de la méningite chronique et des manchons périvasculaires [Levaditi et Nicolau (1)]. Ces lésions sont les vestiges d'altérations provoquées par la présence du germe dans le névraxe; leur caractère est nettement cicatriciel. Fréquentes dans l'encéphalite herpétique, elles sont plus rares chez les animaux réfractaires à la vaccine. D'un autre côté, nous avons décrit précédemment (voyez pages 38 et 59) les modifications histologiques de la *peau*, du *testicule* et de l'*ovaire*.

Il n'en est pas moins vrai, cependant, que l'*état réfractaire peut être acquis sans que le tissu qui en bénéficie ait présenté de lésions*. On sait, en effet, que l'injection de virus vaccinal sous la *peau* engendre l'immunité cutanée et cornéenne (génisse, singe, homme; Béclère, Chambon et Ménard, Kraus et Volk, Knöpfelmacher), en dehors de toute apparition de pustules sur le revêtement cutané ou sur la cornée. L'impression exercée par le virus antigène sur les cellules sensibles peut donc, dans des circonstances déterminées, être si légère ou si fugace, qu'elle passe totalement inaperçue.

5° LE TISSU AYANT ACQUIS L'IMMUNITÉ DEVIENT INSENSIBLE A UNE NOUVELLE INOCULATION; IL DÉTRUIT LE VIRUS AVEC UNE RAPIDITÉ EXTRÊME. — Nous avons montré que les lapins infectés avec la neurovaccine par voie cutanée et cornéenne, ou tout simplement par le revêtement cutané, sont, du seizième au dix-septième jour, réfractaires à l'inoculation intra-cérébrale d'un virus vaccinal de passage, qui tue le témoin en quelques jours. Il s'opère une destruction totale du germe dans le névraxe de ces lapins. Par quel mécanisme l'encéphale se débarrasse-t-il d'un ultra-virus qui pullule avec tant de facilité dans le cerveau des animaux neufs? En combien de temps cette stérilisation s'opère-t-elle?

Technique. — Des lapins vaccinés par voie cutanée, et dont la résistance avait été éprouvée par l'inoculation de virus dans le cerveau, reçoivent,

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1921, 173, p. 794.

par voie cérébrale, une dose de neurovaccine (0 c. c. 2) qui tue les témoins en cinq à six jours. On inocule, de la même manière, un certain nombre de lapins neufs. On sacrifie, à des intervalles réguliers, un animal de chaque série ; son cerveau sert à inoculer, par voie cutanée, un lapin normal. Voici, résumé dans un tableau, l'ensemble des résultats (1) :

ANIMAUX VACCINÉS				ANIMAUX NEUFS			
N°	SACRIFIÉ après	TENEUR du cerveau en vaccine	LÉSIONS	N°	SACRIFIÉ après	TENEUR du cerveau en vaccine	LÉSIONS
79/Bf	2 h.	Zéro.	+ Mononucl.	58/0	2 h	10 pust.	Zéro.
97/Mf	4 h.	Zéro.	+ Mononucl.	59/0	4 h.	Zéro.	Zéro.
62/0	7 h.	Zéro.	+ Mononucl.	61/0	7 h.	10 pust.	+ Polynucl.
65/0	12 h.	Zéro.	++ Mononucl. Polynucl.	64/0	12 h.	Zéro.	+ Polynucl.
66/0	24 h.	Zéro.	+++ Mononucl. Polynucl.	67/0	24 h.	+++	+ Polynucl.
76/0	3 j.	Zéro.	+++ Mononucl.	77/0	3 j.	++++	++ Polynucl. Mononucl.
78/0	4 j.	Zéro.	++ Mononucl.	79/0	4 j.	++++	+++ Polynucl. Mononucl.
				50/0	mort le 5 ^e j	++++	Lésions typiques.

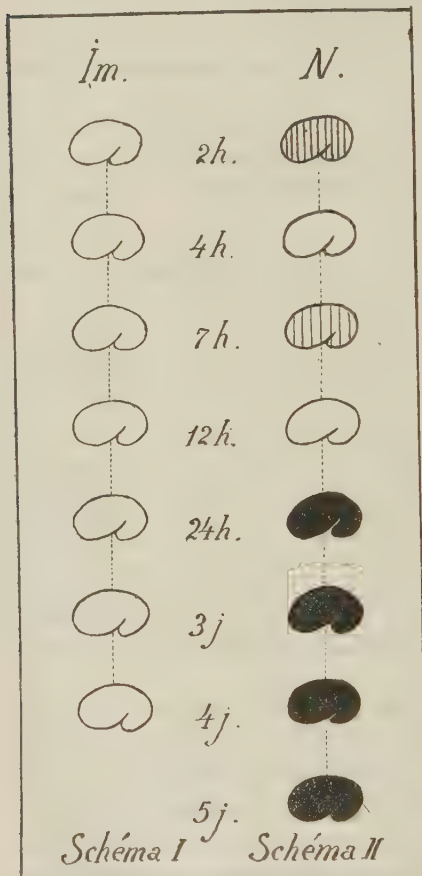
Ces données sont résumées dans les schémas 9 et 10 (p. 86).

CONCLUSIONS. — a) *Le virus vaccinal se détruit avec une extrême rapidité dans le cerveau des animaux réfractaires. Déjà deux heures après l'introduction du germe dans l'encéphale, on n'en retrouve plus la moindre trace.* Cette destruction est totale et définitive : en effet, le névraxe des lapins immuns se montre absolument stérile, quel que soit le moment où l'on pratique l'examen.

b) *Par contre, chez les animaux neufs, la vaccine pullule dans le cerveau dès la vingt-quatrième heure.* Depuis l'introduction du virus dans l'encéphale, jusqu'à la fin du premier jour, le germe essaie de s'adapter au milieu ; on ne le rencontre qu'en très petite quantité, si petite qu'elle peut rester parfois inaperçue

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 563.

(Cf. lapins 59/0 et 64/0). Passé ce temps, le névraxe s'enrichit progressivement en vaccine, et la culture atteint le maximum peu avant la mort de l'animal (cinquième jour).



SCHÉMAS 9 (I) et 10 (II). — *Présence de la neurovaccine dans le cerveau des lapins neufs ou vaccinés, inoculés par voie crânienne. Blanc : absence de vaccine ; rayé : teneur faible en vaccine ; noir : culture abondante de vaccine.*

A. IMMUNITÉ PARTIELLE. — *Infection cutanée.* — Le lapin 55/AB est inoculé sur la peau avec la dermovaccine. Belle éruption de vaccine, qui guérit le huitième jour. Un examen histologique de la peau, prélevée à l'endroit inoculé, montre la guérison totale des lésions microscopiques. Soixante-deux jours après, on infecte l'animal par voie cutanée, après épilage, rasage et scarification préalables de la peau. Le lapin 17/H sert de témoin. Ce dernier réagit par une belle

6° LE TISSU VACCINÉ A PERDU LA FACULTÉ DE RÉAGIR PAR DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES, LORSQU'IL EST MIS A NOUVEAU EN PRÉSENCE DU VIRUS. — Deux séries de recherches ont été entreprises dans le but de vérifier cette assertion. D'une part, nous avons examiné ce qui se passe au niveau *durevêtement cutané des lapins vaccinés*, quand on leur inocule la neurovaccine, soit dans la circulation générale, soit sur la peau préalablement épilée et rasée. D'autre part, nous avons étudié *les réactions histologiques du névraxe*, chez les animaux immunisés et infectés par voie intra-crânienne.

I. RÉACTIONS CUTANÉES. —

Nous avons choisi des lapins jouissant d'une *immunité cutanée partielle* et des animaux dont l'état réfractaire était absolu.

éruption vaccinale confluente; le lapin vacciné fait de nombreuses petites pustules avortées, qui guérissent plus vite que les pustules de l'animal témoin. L'immunité n'est donc que partielle soixante-deux jours après l'inoculation; elle est en voie de disparition au moment de l'examen.

Détails histologiques. — Nous résumons, dans le tableau ci-dessous, les réactions constatées chez les deux animaux, le vacciné partiellement et le normal, à savoir : 1° *La diapédèse polynucléaire initiale* (traumatique); 2° *la prolifération épithéliale caryocinétique*; 3° *la dégénérescence des épithéliums et la pustulisation* (Cf. pour la signification de ces lésions : Chapitre VII, p. 64).

TEMPS	RÉACTION DIAPÉDÉTIQUE		PROLIFÉRATION CARYOCINÉTIQUE		DÉGÉNÉRESCENCE DES ÉPITHÉLIUMS ET PUSTULISATION	
	Normal	Vacciné	Normal	Vacciné	Normal	Vacciné
1 heure.	+	+	0	0	0	0
3 —	+++	+++	0	0	0	0
18 —	++	++	++	0	0	0
26 —	++	++	++	+	0	0
48 —	+	0	++	++	+	0
3 jours.	++	0	+++	+++	++	0
4 —	0	0	+++	+++	+++	0
5 —	0	0	+++	+++	+++	0
8 —	»	»	»	++++	++++	0

Ces données histologiques montrent que la réaction diapédétique initiale (de nature traumatique) est la même chez les deux animaux, et que la prolifération caryocinétique, plus précoce chez le lapin normal, atteint bientôt la même intensité. Par contre, la pustulisation et la dégénérescence épithéliale sont très marquées chez le lapin témoin, tandis qu'elle sont totalement absentes chez le vacciné partiellement.

Il en résulte que *les cellules qui bénéficient d'un état réfractaire PARTIEL réagissent à l'égard du virus vaccinal en proliférant d'une manière intensive, cependant qu'elles résistent mieux à l'action dégénérative du germe.*

B. IMMUNITÉ ABSOLUE. — a) *Infection intra-veineuse.* — Même dispositif expérimental, mais injection de neurovaccine dans la circulation générale. Lapin 16/H : normal; lapin 30/F : immunité absolue (tableau suivant, p. 88).

b) *Infection cutanée locale.* — Chez un lapin jouissant d'une immunité absolue (68/F), infecté par voie cutanée, les lésions observées sont comparables à celles décrites précédemment. Le diagramme ci-après (courbe 7) résume ces données (à comparer avec la courbe 6, p. 67).

TEMPS	RÉACTION DIAPÉDÉTIQUE		PROLIFÉRATION CARYOCINÉTIQUE		DÉGÉNÉRESCENCE DES ÉPITHÉLIUMS ET PUSTULISATION	
	Normal	Vacciné	Normal	Vacciné	Normal	Vacciné
1 heure.	+	+	0	0	0	0
3 —	++	+	0	0	0	0
18 —	++	0	++	0	0	0
26 —	++	0	++	—	0	0
48 —	+	0	+++	++	0	0
3 jours.	0	0	+++	0	++	0
4 —	0	0	+++	0	++++	0
5 —	0	0	+++	0	++++	0
8 —	0	0	+++	0	++++	0

CONCLUSIONS. — *Le revêtement cutané d'un animal solidement vacciné ne réagit pas, quelle que soit la voie de pénétration du virus.* Les cellules épithéliales de la couche de Malpighi et des bulbes pileux sont devenus totalement indifférentes ; le germe n'incite plus leurs facultés prolifératives et ne provoque pas leur dégénérescence. On ne constate que la diapédèse leucocytaire primitive et les phénomènes réactionnels dus à l'arrachement des poils. En d'autres termes, *la peau d'un animal réfractaire se comporte, à l'égard du virus vaccinal, comme le revêtement cutané d'un lapin neuf inoculé avec un produit stérile quelconque.*

Si l'immunité n'est que PARTIELLE, il y a dissociation de l'action du virus : les cellules épithéliales subissent l'influence proliférative du germe, mais ne dégèrent pas.

II. RÉACTIONS CÉRÉBRALES. — L'examen des *lésions microscopiques* du cerveau nous a révélé des différences frappantes entre les animaux réfractaires et les témoins. Ces différences concernent le moment où ces lésions débutent et l'étendue, ainsi que les caractères cytologiques des réactions cérébrales.

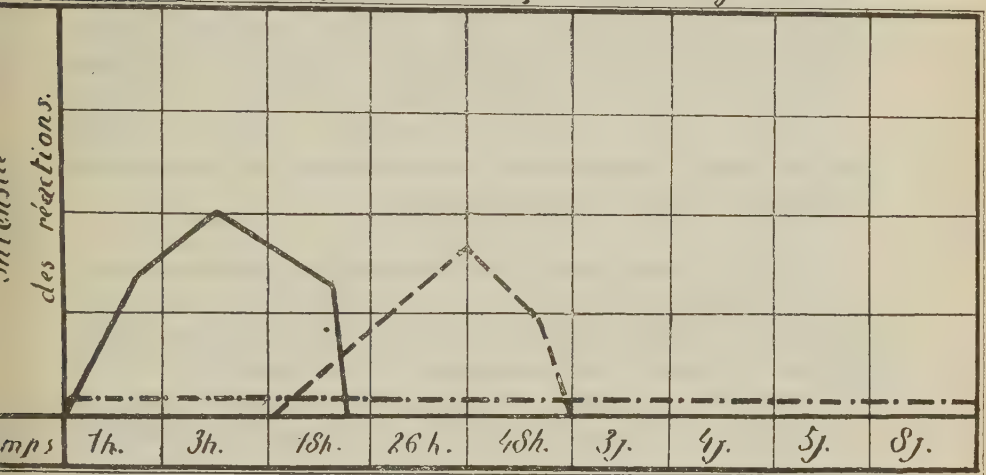
a) Chez les *lapins neufs*, on n'observe aucune lésion bien marquée avant la douzième heure, malgré la présence du germe dans le névraxe. Les modifications histologiques débutent vers la fin du premier jour. Il s'agit d'une méningite à polynucléaires, intéressant la pie-mère corticale et les *septa*. Certains leucocytes sont en état de caryolyse. Le troisième jour, les altérations deviennent très accusées, les mononucléaires s'associent aux polynucléaires

et, parfois, prédominant. Le quatrième jour, la méningo-encéphalite vaccinale (telle que nous l'avons décrite antérieurement) s'installe définitivement.

b) Il n'en est pas de même chez les *lapins réfractaires*. La destruction rapide du germe s'accompagne, chez eux, d'une réaction méningée très précoce. Décelable dès la deuxième heure,

Courbe 7.

Lapin vacciné, épilé et réinfecté.



— : réaction diapédétique, prolynucléaire.

--- : réaction proliférative, cariocynétique.

-.- : réaction dégénérative, pustulisation.

cette réaction consiste en une méningite à mononucléaires, d'abord légère, puis de plus en plus accentuée. Vers la douzième heure, les lésions deviennent manifestes. Elles disparaissent complètement dans la suite. (Cf. le tableau de la page 85.)

CONCLUSIONS. — Il en résulte que, chez les ANIMAUX RÉCEPTIFS, la neurovaccine, introduite dans l'encéphale, cherche à s'y acclimater, avant de pulluler abondamment. Elle ne provoque aucune altération au début ; les lésions n'apparaissent nettement que lorsque l'adaptation s'est opérée et que la culture a commencé.

Par contre, chez les ANIMAUX RÉFRACTAIRES, le virus est détruit dès qu'il prend contact avec le tissu cérébral ; le névraxe se débar-

rasse du germe avec une rapidité extrême. Ce processus de stérilisation n'est pas sans provoquer des réactions cellulaires, lesquelles ont ceci de particulier, qu'elles sont, comme la stérilisation elle-même, très précoces, et qu'elles diffèrent de celles que l'on constate chez les animaux non vaccinés (prédominance des lymphocytes et des gros mononucléaires pigmentophores, chez les vaccinés, abondance de polynucléaires chez les normaux).

Il y a donc, à ce point de vue, une certaine analogie entre les réactions vaccinales de la peau, observées chez l'homme, et celles du névraxe constatées chez le lapin. On sait que les inoculations successives et rapprochées de vaccine engendrent des pustules de plus en plus précoces et avortées (*allergie* de v. Pirquet). Or, ces caractères allergiques se retrouvent lorsqu'on étudie l'évolution de la neurovaccine chez les animaux réfractaires, inoculés dans l'encéphale.

7° CHAQUE TISSU AYANT ACQUIS L'IMMUNITÉ, SE DÉFEND POUR SOI SEUL. IL DÉTRUIT LE VIRUS PAR DES MOYENS QUI LUI APPARTIENNENT EN PROPRE. — Cette conclusion découle de nos expériences sur les virus de l'herpès (1) et de la vaccine (2). Les voici :

a) *Herpès-encéphalite*. — Quel est le mécanisme de l'immunité acquise du névraxe dans l'herpès et l'encéphalite ? S'agit-il d'un état réfractaire local, ou d'une immunité humorale, due à la présence d'anticorps dans le sang ? Nous avons prouvé que l'hypothèse d'un état réfractaire humoral n'est pas confirmée. En effet, ni Levaditi et Harvier, ni Blanc n'ont décelé, dans le sang des animaux vaccinés contre l'herpès, d'anticorps capables de détruire, *IN VITRO*, le virus encéphalitique. Par contre, l'expérience montre que le cerveau des lapins immuns jouit d'un pouvoir neutralisant manifeste à l'égard de ce virus, qu'il fixe et détruit, en dehors de toute intervention d'anticorps microbiocides d'origine sanguine.

EXPÉRIENCE. — Le lapin 64/Ao, vacciné par voie cutanée, est sacrifié par saignée totale, en même temps qu'un lapin normal. La moitié des cerveaux du lapin 64/Ao (CI) et du lapin normal (CN) sont triturées séparément dans un mortier, avec 2 cent. cubes d'eau salée isotonique. On ajoute à CI et à CN 3 cent. cubes d'une dilution de virus herpétique B, au 1/200. Les mélanges

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 228.

(2) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, 86, p. 233.

restent trois heures à 37° et pendant la nuit à la glacière. On centrifuge et dilue au 1/10° le liquide surnageant, puis on injecte 0 c. c. 2 dans le cerveau de deux lapins. Le lapin 59/Mff reçoit le liquide CI, le lapin 58/Mff est injecté avec le liquide CN. Ce dernier meurt d'encéphalite le neuvième jour, le premier survit. L'examen du sérum du lapin vacciné 64/Ao montre l'absence totale d'anticorps microbicides.

Il résulte de ces constatations que *le névraxe d'animaux réfractaires détruit le virus herpéto-encéphalitique directement, par ses propres moyens, sans nulle intervention d'anticorps sanguins.*

b) *Vaccine.* — Nous avons reproduit, avec le virus vaccinal, les expériences mentionnées ci-dessus, en les disposant de la manière suivante :

EXPÉRIENCE. — Le lapin 74/Of, vacciné par voie cutanée, et doué d'une immunité cérébrale solide, est sacrifié, par saignée totale, le 31 décembre 1921, en même temps qu'un lapin normal. La moitié des cerveaux du lapin 74/Of (CI) et du lapin normal (CN) sont triturées séparément dans un mortier, avec 2 cent. cubes d'eau salée isotonique. On ajoute, à CI et à CN, 3 cent. cubes de virus vaccinal cérébral dilué au 1/10°. D'un autre côté, on ajoute à un volume du même virus dilué, 2 volumes de sérum frais, provenant des mêmes lapins. Les mélanges restent en contact pendant trois heures à 37° et pendant la nuit à la glacière. On centrifuge les mélanges cerveau + virus et on recueille les liquides surnageants. Les inoculations au lapin ont fourni les résultats suivants :

a) *Sérum.*

Sérum normal + virus, inoculé dans le cerveau ; Lapin 6/M : mort le 5^e jour.
Sérum immun + virus, inoculé dans le cerveau ; Lapin 8/M : mort le 7^e jour.
Sérum normal + virus, inoculé sur la peau ; Lapin 7/M : Vaccine : + + + +
(éruption confluyente).

Sérum immun + virus, inoculé sur la peau ; Lapin 1/M : Vaccine : + (4 pustules).

b) *Centrifugat de cerveau.*

Cerveau normal + virus, inoculé sur la peau ; Lapin 9/M : Vaccine : + + + +
(éruption confluyente).

Cerveau immun + virus, inoculé sur la peau ; Lapin M/c : Vaccine : 0.

Cette expérience, répétée à deux reprises avec des résultats identiques, prouve que *le cerveau d'un animal immunisé fixe et détruit le virus vaccinal dans des conditions où l'encéphale d'un lapin normal se montre totalement inactif.* Il y a donc, à ce point de vue, concordance parfaite entre les données de la vaccine et celles de l'herpès et de l'encéphalite.

Il n'en est pas de même des propriétés bactéricides du sérum. Ces propriétés sont absentes chez les animaux réfractaires au

virus de l'herpès et de l'encéphalite, cependant qu'elles existent chez les lapins immunisés contre la vaccine (1) [voir l'expérience précédente et les recherches antérieures de Raynaud (2), Straus, Chambon et Ménard (2), Béclère, Chambon et Ménard (3), Camus (4), etc].

Il en résulte que, *dans la vaccine, deux facteurs défensifs entrent en jeu, pour assurer l'état réfractaire du névraxe : le facteur humoral et le facteur local, tissulaire*. Nous pensons que le premier ne fait que s'ajouter au second, l'immunité propre du système nerveux jouant le rôle principal. Ce qui plaide en faveur de cette opinion, c'est d'abord l'exemple des autres ectodermoses neurotropes (herpès et encéphalite), où l'on voit que l'élément défensif humoral est, pour ainsi dire, nul. Ensuite, le fait que, dans la vaccine, le cerveau fixe et détruit le virus *in vitro* par ses propres moyens, les anticorps sanguins ayant été éliminés par la saignée totale des animaux.

Une autre preuve est fournie par l'expérience suivante :

Des lapins vaccinés par voie cutanée sont éprouvés au point de vue de leur sensibilité cérébrale. Ils résistent à une, et même à deux injections de neurovaccine dans l'encéphale. On les saigne et on détermine le pouvoir neutralisant de leur sérum à l'égard du virus vaccinal, *in vitro*. Or, on constate que chez certains animaux (lapins 69/Bf, 66/Mff, 87/Af) ce pouvoir microbicide est très faible, ou même nul, et cependant leur immunité cérébrale est des plus solides.

EXPÉRIENCE : 2 volumes sérum + un volume virus. Inoculation du mélange sur la peau des lapins neufs, préalablement épilée et rasée.

SÉRUM DU LAPIN :

79/Bf.	Vacciné il y a	65 j.	Pouvoir bactéricide.	++++	=	9 pustules.
97/Mff.	—	43 j.	—	++++	=	15 —
5/Mff.	—	37 j.	—	++++	=	7 —
80/Bf.	—	65 j.	—	+++++	=	0 —
69/Bf.	—	66 j.	—	0	=	Vacc. confl.
66/Mff.	—	48 j.	—	0	=	—
87/Af.	—	103 j.	—	0	=	—
Neuf, témoin			0	=	—

Ces constatations sont à rapprocher des conclusions déjà anciennes de Béclère, Chambon et Ménard (5), à savoir que « *le*

(1) L'inoculation cutanée met plus facilement en évidence les propriétés bactéricides du sérum que l'injection intra-cérébrale.

(1 à 4). Cités page 72.

(5) BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. Ces *Annales*, 1899, 13, p. 125.

sang ne manifeste plus aucune trace de pouvoir antivirulent, tandis que la peau résiste encore à de nouvelles inoculations ».

*
* *

Toutes les assertions sur lesquelles s'appuie notre conception du mécanisme de l'immunité vaccinale dans les ectodermoses neurotropes se trouvent donc confirmées par l'expérience. *L'état réfractaire général se décompose en autant d'immunités partielles qu'il y a de systèmes cellulaires sensibles au virus. A ces immunités locales s'ajoute le facteur humoral, mais ce facteur nous apparaît comme étant d'ordre secondaire ; il est presque négligeable.*

*
* *

Mais, si l'on comprend aisément pourquoi un groupe cellulaire donné, ayant subi l'influence directe du virus, acquiert, de par ce fait, l'état réfractaire, *on saisit moins les raisons pour lesquelles le système tissulaire en entier participe à cet état réfractaire. Une seule pustule vaccinale suffit, en effet, pour immuniser tout l'ectoderme cutané.*

Certains ont émis l'hypothèse que l'immunité, partie du foyer initial, s'étendrait excentriquement, à la manière d'une tache d'huile, pour envahir peu à peu le reste du tissu intéressé (peau, par exemple). S'il en était ainsi, lors de l'inoculation du germe en un endroit précis du revêtement cutané, on devrait constater que l'immunité apparaît d'abord au voisinage de la lésion, puis sur des surfaces de plus en plus éloignées d'elle. Or, l'expérience ne confirme pas cette supposition.

EXPÉRIENCE. — Les lapins 47/Of, 48/Of, 50/Of et 51/Of sont inoculés de vaccine (neurovaccine) sur une surface limitée de la peau du flanc droit.

a) *Vingt-quatre heures après l'opération*, on inocule au lapin 47/Of la même vaccine sur des secteurs cutanés restreints au niveau de l'oreille, du flanc droit (haut et bas), de la cuisse, du ventre, tant du côté droit, que du côté gauche ; on scarifie la cornée et on injecte le virus dans le testicule.

b) *48 heures après* on pratique la même inoculation au lapin 48/Of.

c) *4 jours* — — — au lapin 50/Of.

d) *9* — — — au lapin 51/Of.

Résultat. — Chez les trois premiers animaux, l'éruption vaccinale, plus ou moins accusée, apparaît sur toutes les surfaces inoculées [y compris la cornée et le testicule (orchite)]. Aucune immunité ne s'est encore manifestée.

Chez le *quatrième* lapin infecté *neuf* jours après la première inoculation, l'état réfractaire cutané se déclare sur toutes les zones du revêtement cutané, sans distinction. L'orchite est fugace; quant à la cornée, elle réagit par une kératite vaccinale intense.

Il en résulte que l'état réfractaire apparaît simultanément sur toute la surface du revêtement cutané. Il naît d'une manière QUASI explosive, comme si le virus-antigène impressionnait, au même instant, toutes les cellules appartenant à l'ensemble du système tissulaire intéressé. Cette particularité ne saurait être expliquée sans admettre une solidarité étroite entre ces cellules. Cette solidarité pourrait être assurée, soit par l'intermédiaire du système nerveux périphérique, soit par des communications intercellulaires (continuité de la circulation protoplasmique entre les cellules épithéliales de l'épiderme, contact entre les dendrites des neurones). Mais ce ne sont là que des hypothèses : seule l'expérience pourra nous éclairer sur ce point.

CHAPITRE IX

ÉVOLUTION DE L'IMMUNITÉ. ASSOCIATION ENTRE ULTRAVIRUS

1° Rapports entre l'épithélioma contagieux des oiseaux et la vaccine.

Nos recherches sur la neurovaccine nous ont conduits à examiner les rapports entre le virus vaccinal et l'ultravirus de l'épithélioma contagieux des oiseaux, maladie étudiée, entre autres, par Marx et Sticker (1) et par Burnet (2). Il en est résulté quelques données intéressantes concernant les effets de l'association entre des ultravirus à affinités ecto-neurotropiques.

Quelques mots d'abord sur les analogies entre la vaccine et l'épithélioma des oiseaux (3). L'affinité ectodermique de l'ultravirus épithéliomateux implique une affinité analogue, quoique

(1) MARX et STICKER. *Deutsche med. Woch.*, 1902, n° 50 et 1903, n° 5.

(2) BURNET. *Ces Annales*, 1906, 20, p. 742.

(3) Nous remercions M. Staub d'avoir bien voulu mettre ce virus à notre disposition. Nos expériences montrent que ce virus est différent du virus vaccinal. En effet, la vaccine (dermovaccine) n'immunise pas la poule contre le virus épithéliomateux et inversement.

plus faible, pour le système nerveux central. C'est ce que montrent les expériences suivantes :

1° Chez certaines poules inoculées dans le cerveau avec le virus épithéliomateux, l'encéphale présente des lésions se rapprochant de celles de l'encéphalite vaccinale du lapin (manchons périvasculaires et altérations parenchymateuses) [*Planche I*, fig. 11 et 12].

2° L'ovaire d'une poule infectée par voie intra-veineuse se montre virulent quand on l'inocule dans le cerveau d'une poule normale. En effet, un fragment d'encéphale de ce dernier animal, déposé sur la crête d'un coq (préalablement scarifiée), provoque l'épithélioma. Cette expérience montre que l'*ultravirus épithéliomateux* présente, comme le germe vaccinal, des affinités pour les cellules germinatives de l'ovaire et pour le névraxe.

EXPÉRIENCE. — Du virus épithéliomateux, finement trituré, émulsionné avec de l'eau salée isotonique et centrifugé, est injecté dans les veines d'une poule A. L'animal est sacrifié le quatrième jour. Son ovaire sert à préparer une émulsion qui est injectée dans le cerveau de la poule J. Vingt jours après, cette poule est sacrifiée à son tour et son cerveau sert à inoculer, à la crête, la poule P. Celle-ci fait une lésion épithéliomateuse locale, bien développée et caractéristique.

3° L'affinité ectodermique de l'*ultravirus épithéliomateux* n'est pas limitée à la poule; elle se manifeste aussi chez le lapin, quoique plus faiblement. L'animal, inoculé sur la peau épilée et rasée, présente des lésions papuleuses, qui guérissent en quelques jours et qui renferment le germe de l'épithélioma contagieux. Elles se traduisent, histologiquement, par des infiltrations dermiques à mononucléaires, disposées autour des vaisseaux, et par une prolifération mitotique intense des épithéliums (cellule de la couche de Malpighi et follicule pileux). Il en résulte la formation de petits cordons épithéliaux analogues à ceux que provoque la vaccine (*Planche I*, fig. 8). Ces manifestations épithéliomateuses du lapin engendrent l'état réfractaire homologue; elles n'immunisent pas contre le virus vaccinal.

EXPÉRIENCE. — Le lapin 23/K est inoculé sur la peau du flanc, préalablement épilée, rasée et scarifiée, avec du virus épithéliomateux provenant du coq 62. Le lendemain on constate de l'érythème le long des stries de scarification; cet érythème se transforme le surlendemain en une éruption papuleuse

discrète. Les lésions guérissent le cinquième jour, laissant des cicatrices hypertrophiques. Deux jours après l'inoculation, on prélève du suc au niveau de l'éruption cutanée et on l'inocule sur la crête du coq 42. Celui-ci fait une lésion épithéliomateuse qui débute le dixième jour. Le lapin 30/K, inoculé sur la cornée avec les mêmes produits, ne réagit pas.

*
* *

Nous nous trouvons donc en présence de deux ultravirus à analogies frappantes, dont nous allons étudier maintenant l'association, dans ses effets sur les animaux neufs ou vaccinés.

ASSOCIATION.

1° *La dermovaccine*, inoculée sur une tumeur épithéliomateuse de la crête, s'y greffe et y végète. Le virus vaccinal pullule dans la tumeur, comme il pullule dans les néoplasmes épithéliaux du rat et de la souris (1). Il y vit plus longtemps que s'il était inoculé seul sur l'ectoderme d'un coq sain.

2° *La neurovaccine n'est pas virulente lorsqu'on l'inocule sur la crête d'un coq (Chapitre II, p. 7), mais elle récupère son pouvoir pathogène et ses affinités dermatropes dès qu'on l'associe au virus de l'épithélioma des oiseaux.*

Prenons un coq normalement insensible à la *neurovaccine* et inoculons-le, à la crête, avec la même *neurovaccine*; en y associant l'ultravirus épithéliomateux. L'animal montrera une lésion néoplasique caractéristique. Prélevons, à des intervalles divers, des fragments de cette lésion, et déposons-les, après scarification, sur la peau de lapins neufs : nous observerons, chez ces animaux, de belles éruptions vaccinales, démontrant la présence de quantités appréciables de vaccine dans la tumeur épithéliomateuse. Il y a donc eu infection mixte par les deux ultravirus associés. *L'un de ces ultravirus (l'épithélioma), adapté à la poule, a rendu l'autre (neurovaccine) pathogène. Il s'agit d'une véritable symbiose, qui cesse à un moment donné, la vaccine cédant la place à l'épithélioma.*

EXPÉRIENCE. — On inocule simultanément sur la crête du coq 47, la *neurovaccine* et du virus épithéliomateux. Le sixième jour, on constate l'apparition d'une lésion locale, dont l'aspect est à la fois épithéliomateux et vaccinal.

(1) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, **87**, p. 2; *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1922, **174**, p. 1649.

Cette lésion n'est pas encore guérie un mois après. Quelle est sa nature ? Des inoculations successives, faites sur la peau de lapins neufs et sur la crête d'un autre coq, montrent que ces lésions contiennent à la fois de la vaccine et du virus épithéliomateux.

1 ^{re}	Inocul. pratiquée le 7 ^e j. au lapin 97/OM.	Vaccine confluente.	++++
2 ^e	— le 15 ^e j. au lapin 55/AB.	idem.	++++
3 ^e	— le 23 ^e j. au lapin 81/AB.	Vaccine discrète.	++
4 ^e	— le 27 ^e j. au lapin 97/AB.	idem.	++
5 ^e	— le 35 ^e j. au lapin 22/K.	Absence de vacc.	0
6 ^e	— le 40 ^e j. au coq X	Epithélioma des oiseaux.	

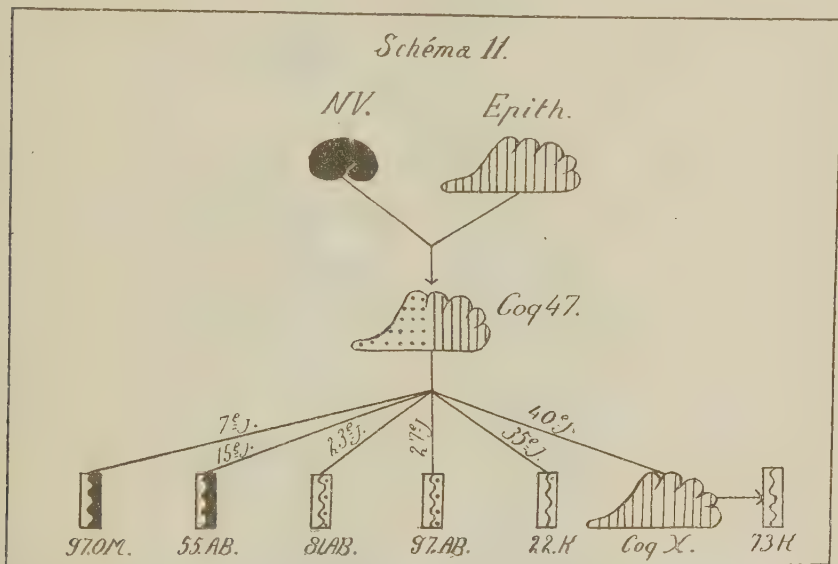


SCHÉMA 11. — Association entre la neurovaccine et l'épithélioma des oiseaux.
Noir et pointillé : vaccine ; rayé : épithélioma.

Un passage, fait avec la tumeur épithéliomateuse de ce coq, sur le lapin 73/K, ne donne plus de vaccine. Le schéma ci-dessus rend compte de la marche de cette expérience.

3^o Lorsqu'on inocule sur la crête d'un coq immunisé contre la dermovaccine un mélange de virus vaccinal et de virus épithéliomateux, ce dernier supprime l'état réfractaire antivaccinal.

Adressons-nous à des coqs rendus réfractaires par une inoculation préalable de dermovaccine, et qui ont résisté à plusieurs inoculations d'épreuve. Infectons-les sur la crête avec la même dermovaccine, associée à l'ultravirus épithéliomateux. Ils mon-

treront, quelques jours après, des lésions dans lesquelles nous décèlerons le virus vaccinal en abondance (inoculations positives sur la peau de lapins neufs). Ici l'intervention d'un virus pathogène a vaincu l'immunité acquise à l'égard de l'autre virus ;

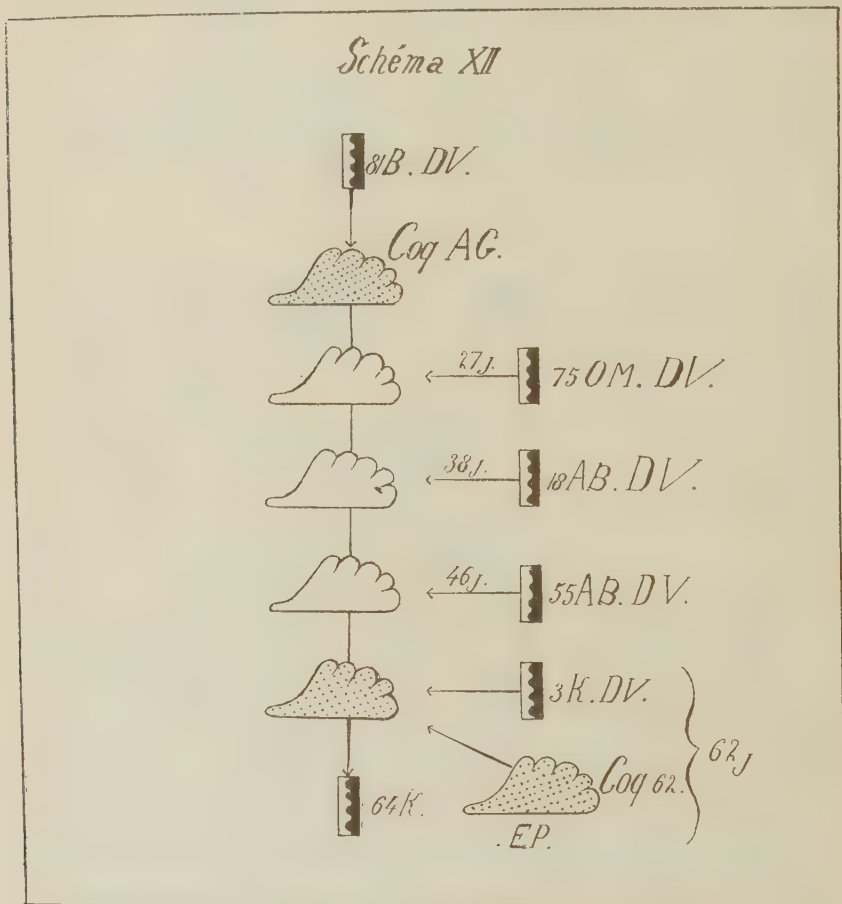
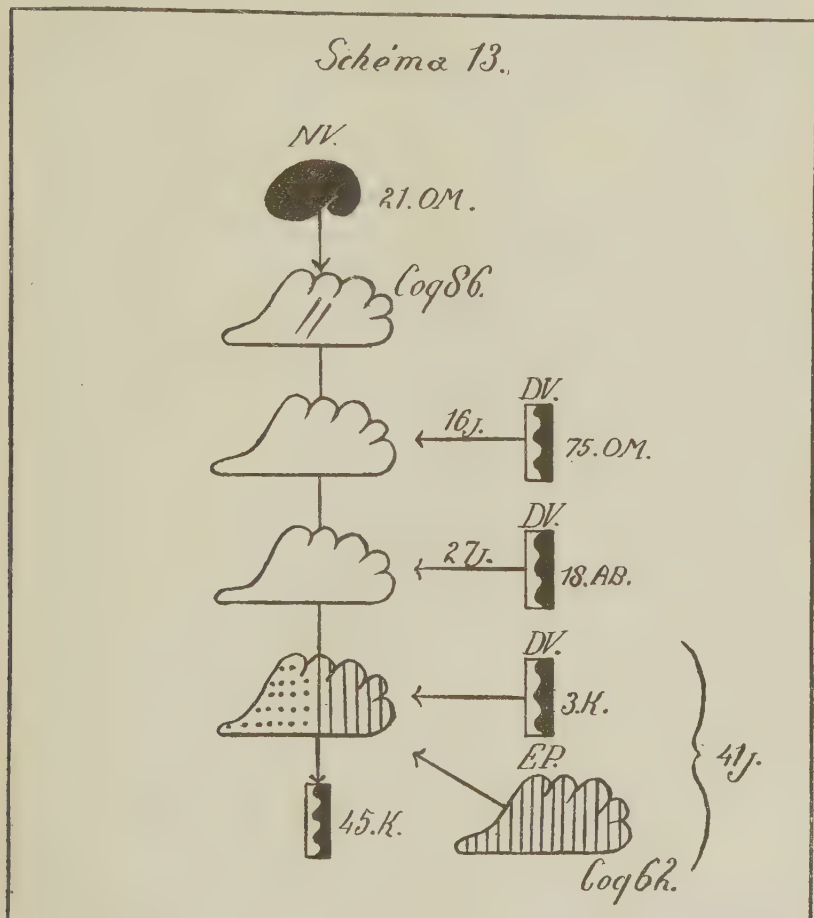


SCHÉMA 12. — Immunité antivaccinale acquise, supprimée par l'association de deux ultravirus (vaccine et épithélioma). Noir et pointillé : dermovaccin ; blanc : résultat négatif ; EP : épithélioma des oiseaux ; DV : dermovaccin.

L'épithélioma a rendu sensibles à la dermovaccin des coqs qui étaient réfractaires au germe vaccinal.

EXPÉRIENCE. — a) Le coq Ag est inoculé avec la dermovaccin sur la crête. Il réagit par une éruption vaccinale typique, qui guérit par la suite. Vingt-

sept jours, trente-huit jours et quarante-six jours après, on éprouve sa sensibilité, en lui inoculant la même dermovaccine, virulente pour la poule. Son immunité se montre absolue. Soixante-deux jours après la première scarification, on inocule le même animal avec un mélange de dermovaccine et de virus épithéliomateux. *Résultat positif.* L'animal fait une lésion mixte, dont la



SCHEMA 13. — Immunité antivaccinale acquise, supprimée par l'association des deux ultravirus (vaccine et épithélioma). Noir et pointillé: vaccine; traits: épithélioma; NV: neurovaccine; DV: dermovaccine; EP: épithélioma.

teneur en vaccine est démontrée par l'inoculation sur la peau du *lapin* 69/K : celui-ci montre, en effet, une belle éruption vaccinale (Schéma 12).

b) Le *cog* 86 est inoculé sur la crête avec la *neurovaccine*. Pas de lésion locale appréciable, mais création d'un état réfractaire. Celui-ci se manifeste à deux reprises différentes, le seizième et le vingt-septième jour. Quarante et

un jours après, on lui inocule, suivant le même mode, un mélange de dermiovaccine et de virus épithéliomateux. *Résultat positif.* Lésion mixte, contenant de la vaccine (inoculation positive sur la peau du lapin 45/K) (Schéma 13).

Ces essais permettent de conclure *qu'un ultravirus pathogène pour un animal donné peut supprimer l'immunité naturelle ou acquise de cet animal vis-à-vis d'un autre ultravirus appartenant au même groupe et inoculé en même temps que lui* (1).

*
* *

Ces données expliquent l'évolution de l'état réfractaire dans les ectodermoses neurotropes, en particulier dans la vaccine. Il est démontré que cet état ne dure pas indéfiniment; il cesse à un moment variant suivant les espèces animales auxquelles on s'adresse. Jusqu'à présent, on s'est contenté de constater le fait, sans en rechercher les raisons. Nos expériences permettent d'élucider le mécanisme de l'évolution de l'immunité.

Nous avons établi, dans le *Chapitre* précédent, que l'immunité est essentiellement locale. Chaque tissu réfractaire se défend pour son propre compte et par des moyens qui lui appartiennent. Le premier contact avec le germe confère aux éléments cellulaires des propriétés nouvelles, en vertu desquelles ces éléments résistent à l'action proliférative et nécrotisante du virus; ils détruisent le germe avec une rapidité surprenante. Ces propriétés acquises sont transmissibles d'une génération cellulaire à l'autre; les premières cellules impressionnées par l'antigène les confèrent à leurs cellules-filles, celles-ci à leurs descendants, et ainsi de suite. C'est ce qui assure l'état réfractaire d'un système tissulaire tel que la peau, dont l'épiderme se renouvelle sans cesse (il en est de même de l'immunité du testicule et de l'ovaire, dont la spermatogenèse

(1) Ces constatations tendent à prouver qu'une infection provoquée par un ultravirus donné peut faciliter l'éclosion, chez le même sujet, d'une maladie engendrée par un autre ultravirus, en faisant fléchir l'immunité à l'égard de ce dernier. La succession d'affections cliniquement dissemblables, tels le *zona* et la *varicelle*, interprétée à la lumière de l'hypothèse d'une identité étiologique (Netter), pourrait fort bien s'expliquer par l'action de l'association entre deux ultravirus différents sur l'état réfractaire naturel ou acquis, par conséquent sur la virulence de l'un des germes associés.

et l'ovogénèse ont une activité continue, quoique rythmique). Tout porte à croire, cependant, que ces propriétés sont, à la longue, destinées à disparaître. Le souvenir du premier contact avec le germe doit s'effacer progressivement, cela d'autant plus vite que les cellules qui en constituent le support se multiplient plus activement. *Un tissu qui se reproduit en peu de temps perdra son état réfractaire avant d'autres systèmes tissulaires à régénération lente.* Et, comme la rapidité avec laquelle les organes se renouvellent diffère d'une espèce à l'autre, on conçoit qu'il en soit de même de la durée de l'immunité dans la série animale. C'est ce que démontre l'observation.

Plus encore, chez un même animal, les divers états réfractaires partiels (peau, cornée, cerveau, testicule, etc.) n'évolueront pas de la même manière : tout dépendra de la vitesse avec laquelle chaque système cellulaire se régénère. Il est fort probable que l'immunité cutanée cesse avant celle du névraxe ; on sait, en effet, que la peau se reproduit constamment et répare facilement ses lésions, tandis que les facultés régénératrices du système nerveux sont très peu accusées, peut-être même absolument nulles (1).

S'il en est ainsi, on conçoit que tout facteur capable de provoquer la multiplication intense d'un système cellulaire vacciné, supprimera l'immunité en un temps d'autant plus court que son action proliférative sera plus marquée. Les générations cellulaires se succédant à bref délai, l'empreinte marquée par l'antigène sur les cellules souches s'effacera vite. Si les premières séries de cellules-filles conservent encore le souvenir de cette empreinte, les générations ultérieures l'auront complètement oubliée. L'immunité s'éteindra en un temps bien plus court que si le tissu évoluait normalement.

C'est ce que démontrent nos recherches sur *l'association entre ultravirus et sur la culture de la vaccine dans les néoplasmes épithéliaux.*

En effet, chez les animaux normalement réfractaires (cas de la poule et de la neurovaccine), le virus est détruit rapidement par les cellules épithéliales ectodermiques. Mais si l'on excite la faculté proliférative de ces cellules, en les contaminant avec du virus épithéliomateux, leur pouvoir germicide fléchit ; les caryocinèses fréquemment répétées créent la réceptivité.

(1) Des expériences inédites ont confirmé cette prévision.

Chez les animaux jouissant de l'immunité acquise, le germe vaccinal est détruit par les éléments cellulaires épidermiques, dont les proches

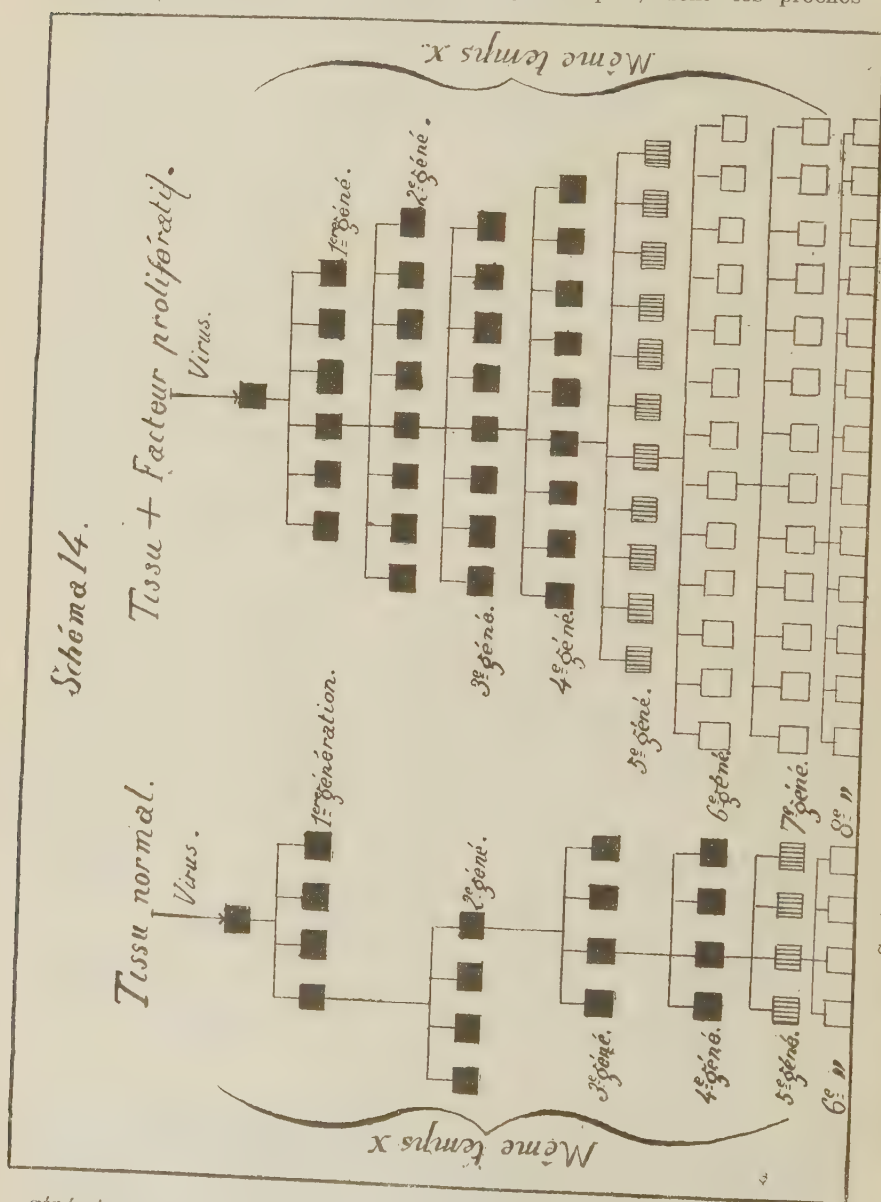


SCHÉMA 14. — Immunité et vitesse de la multiplication cellulaire. Noir : immunité absolue ; rayé : immunité partielle ; blanc : absence d'immunité (selon la sensibilité).

générateurs ont été aux prises avec lui, lors de la première infection. Il suffira de faire intervenir le virus épithéliomateux, pour que ces cellules, se segmentent abondamment, donnent naissance à de nombreuses généra-

tions de cellules-filles, lesquelles perdront de plus en plus les caractères d'immunité qu'avaient acquis leurs ancêtres. Ces nouvelles souches cellulaires deviendront ainsi sensibles au germe vaccinal, malgré l'état réfractaire de leurs procréateurs.

Une influence analogue est exercée par la multiplication intense des cellules cancéreuses, sur l'immunité acquise de ces cellules à l'égard du virus vaccinal. Nous avons démontré que la vaccine cultive abondamment dans les néoplasmes épithéliaux de la souris et du rat. Or, ces néoplasmes empruntent à l'organisme-hôte l'état réfractaire conféré à ce dernier. Toutefois, cette immunité d'emprunt est de courte durée. Elle disparaît dès que la tumeur est greffée sur un animal neuf; d'autre part, le néoplasme conserve, pendant toute son évolution, le germe vaccinal, qu'il transmet souvent à sa descendance. Il en résulte qu'ici, comme lorsqu'il s'est agi d'association entre ultravirus, *la multiplication active des éléments néoplasiques supprime les caractères réfractaires acquis*. Le schéma ci-contre aide à la compréhension de ce qui vient d'être énoncé (schéma 14) [1].

(1) Seuls, les facteurs pourvus de propriétés prolifératives intenses (tel le virus de l'épithélioma des oiseaux, ou encore les néoplasmes) exercent cette influence défavorable sur la durée de l'état réfractaire normal ou acquis. En effet, nous avons établi que l'association entre le germe de l'herpès et celui de la vaccine ne fait nullement fléchir l'immunité antivaccinale. Les lapins immunisés contre la vaccine, et qui reçoivent par la même voie (cerveau), ou par des voies différentes (cerveau et veines), le virus herpétique et le germe vaccinal, contractent l'encéphalite herpétique, mais ne réagissent pas à l'égard du germe vaccinal, qu'ils détruisent complètement. Les lapins neufs contractent, au contraire, les deux infections. Ces expériences, dont nous publierons les détails ultérieurement, confirment ce qui vient d'être dit plus haut.

10 octobre 1922.

LÉGENDES DES PLANCHES I ET II

PLANCHE I

FIG. 1. — *Coupe de peau. Lapin 75-B, neuf, simplement épilé, non infecté. Examen une heure après l'épilage* : *c*, couche cornée ; *e*, couche de *Malpighi* ; *pa*, papilles avec fibrilles conjonctives dissociées et infiltration par des polynucléaires (*p*) ; *f*, follicules pileux ; *a*, racine du poil. Le follicule pileux est entouré de polynucléaires. *Phase diapédétique initiale.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/420.

FIG. 2. — *Coupe de peau. Lapin 75-B (fig. 1). Examen sept jours après l'inoculation* : *f*, follicule pileux avec multiplication mitotique des cellules épithéliales ; *p*, vaisseau capillaire ; *k*, *ki*, figures de mitose. *Phase proliférative.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/420.

FIG. 3. — *Coupe de peau. Lapin 77-B (neuf), inoculé de vaccine par voie intra-veineuse et épilé. Examen une heure après l'inoculation* : *p*, racine des poils, avec *f*, follicule pileux ; *po*, diapédèse des polynucléaires ; ceux-ci montrent des signes de caryolyse ; *l*, polynucléaire ayant pénétré dans la couche épithéliale du follicule pileux. *Phase diapédétique initiale.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/420.

FIG. 4. — *Coupe de peau, Lapin 75-B (neuf), inoculé de neurovaccine par voie intra-veineuse. Examen vingt heures après l'inoculation* : *c*, couche cornée ; *e*, couche de *Malpighi* ; *t*, infiltration polynucléaire des papilles ; *f*, racine du poil au milieu du follicule pileux ; *po*, polynucléaires ayant pénétré dans le follicule pileux ; *k*, figure de mitose. *Début de la phase proliférative.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/420.

FIG. 5. — *Coupe de peau. Lapin 77-B (neuf), inoculé de vaccine par voie intra-veineuse et épilé. Examen quarante-huit heures après l'inoculation* : *c*, couche cornée ; *e*, épiderme ; *f*, follicules pileux ; *pi*, cordons épithéliaux en voie de formation ; *l*, tissu conjonctif du derme. *Début de la phase proliférative.*

Coloration à l'éosine-safran-bleu de Unna. Gross. : 1/40.

FIG. 6. — *Coupe de peau. Lapin 76-B (neuf), inoculé de vaccine par voie intra-veineuse et épilé. Examen trois jours après l'inoculation* : *c*, couche cornée ; *e*, épiderme ; *t*, tissu conjonctif du derme ; *f*, cordon épithélial prolongeant un follicule pileux ; *p*, cordons épithéliaux. *Phase proliférative.*

Coloration à l'éosine-safran-bleu de Unna. Gross. : 1/40.

FIG. 7. — *Coupe de peau. Lapin 77-B (neuf), inoculé de vaccine par voie intra-veineuse et épilé. Examen quarante-huit heures après l'inoculation* : *p*, cellules épithéliales appartenant à un cordon épithélial en voie de formation ; *k*, *ka*, *ki*, figures de mitose ; *l*, tissu conjonctif. *Phase proliférative au début.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/460.

FIG. 8. — *Coupe de peau. Lapin 23-K, inoculé par voie cutanée avec le virus de l'épithélioma des oiseaux. Examen après six jours : c, couche cornée ; e, cellules épithéliales de l'épiderme, volumineuses, avec noyau coiffé d'une vacuole claire ; pa, papille ; po, prolifération des cellules épithéliales de la couche de Malpighi ; ka, figure de mitose ; cu, cellules hypertrophiques avec protoplasma vacuolaire.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/420.

FIG. 9. — *Coupe d'une pustule vaccinale de la langue. Lapin 81-O, inoculé de vaccine par voie intra-veineuse. Huitième jour : e, épithélium épaissi ; g, couche basale ; t, tissu sous-muqueux, avec i, foyers d'infiltration ; p, pustule vaccinale ; v, la partie superficielle de la vésico-pustule.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/40.

FIG. 10. — *Coupe de peau. Lapin 77-B (neuf), inoculé de vaccine par voie intra-veineuse et épilé. Examen quatre jours après l'inoculation : c, couche cornée ; é, épaississement des follicules pileux ; n, infiltration du tissu conjonctif du derme ; v, formation d'une pustule vaccinale au début. Phase de la pustulisation.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/40.

FIG. 11. — *Coupe de cerveau de la poule I, inoculée dans le cerveau avec le virus de l'épithélioma des oiseaux. Examen le dix-septième jour : v, vaisseau cortical ; h, hématies ; e, endothélium vasculaire ; m, manchon périvasculaire ; c, cellule nerveuse.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/300.

FIG. 12. — *Même coupe : c, écorce cérébrale ; v, vaisseaux corticaux entourés de manchons périvasculaires.*

Même coloration. Gross. : 1/12.

PLANCHE II

FIG. 1. — *Coupe de peau. Lapin 77-B (neuf), inoculé de vaccine par voie intra-veineuse et épilé. Examen quatre jours après l'inoculation : d, phase du début de la pustule vaccinale ; pv, polynucléaires en voie de caryolyse ; m, débris de mononucléaires ; p, polynucléaire dans le tissu conjonctif qui entoure le foyer d. Ce foyer a eu, comme point de départ, un des cordons épithéliaux. Début de la phase de pustulisation.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/450.

FIG. 2. — *Coupe de peau. Lapin 77-B (fig. 1). Examen trois jours après l'inoculation : p, cordons épithéliaux en voie de prolifération ; v, mononucléaire ; po, polynucléaires s'infiltrant dans le tissu conjonctif. Transition entre la phase diapédétique et la phase proliférative.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/450.

FIG. 3. — *Coupe de testicule. Lapin 40-Bf, inoculé de vaccine par voie intra-veineuse, mort le neuvième jour : s, tube séminifère avec sg spermatogonies ; p, d, foyer vaccinal autour du tube séminifère, constitué par des polynucléaires, en état de caryolyse et de rares mononucléaires m.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. 1/450.

FIG. 4. — *Coupe de testicule. Lapin 49-Bf (fig. 3) : s, tubes séminifères ; v, vaisseau sanguin ; t, tissu interstitiel montrant des nodules vaccinaux localisés dans ce tissu, principalement autour des tubes séminifères.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/180.

FIG. 5. — *Coupe de poumon. Lapin 29-Bf, inoculé de vaccine par voie carotidienne, sacrifié le sixième jour : a, alvéoles pulmonaires ; v, vaisseau sanguin ; p, pustule vaccinale localisée autour de la bronchiole br.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/40.

FIG. 6. — *Coupe de poumon. Lapin 29-Bf (fig. 5) : b, bronchiole ; c, épithélium bronchique en voie de prolifération, avec k, figure de mitose ; a, m, cellules alvéolaires ; p, polynucléaires.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/450.

FIG. 7. — *Coupe de glande mammaire. Lapine 64-Bc, inoculée de vaccine par voie intra-veineuse, sacrifiée le sixième jour : v, vaisseau sanguin ; g, tube galactophore ; e, endothélium vasculaire ; a, tissu conjonctif interstitiel ; p, polynucléaire ; n, lésions vaccinales à polynucléaires caryolysés.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/450.

FIG. 8. — *Coupe d'ovaire. Lapine 36-M, inoculée de vaccine par voie intra-veineuse, sacrifiée le quatrième jour : f, follicule de Graaff ; cg, tissu interstitiel ; pv, pustule vaccinale dans le tissu interstitiel.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/80.

FIG. 9. — *Coupe de glande mammaire. Lapin 64-Bc (fig. 7) : c, tube galactophore ; v, vaisseaux sanguins ; pv, lésions vaccinales dans le tissu glandulaire et périglandulaire ; g, tissu adipeux.*

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/40.

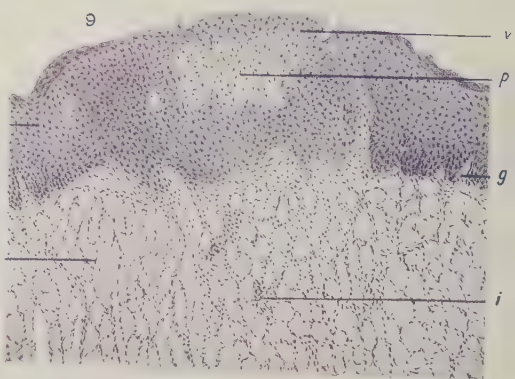
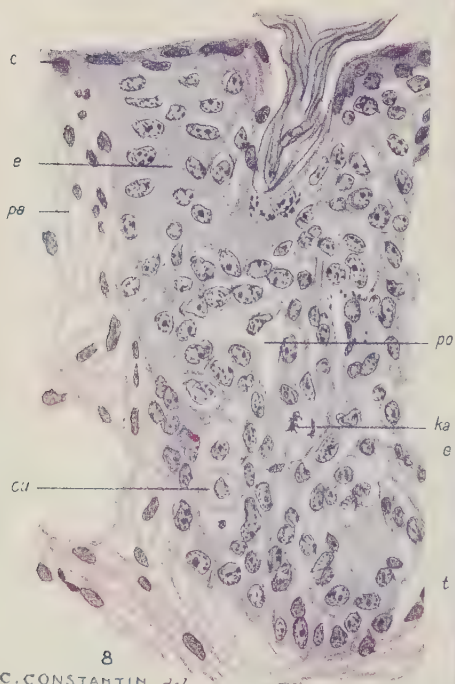
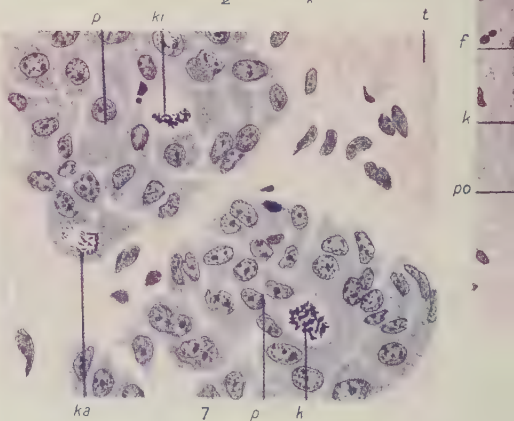
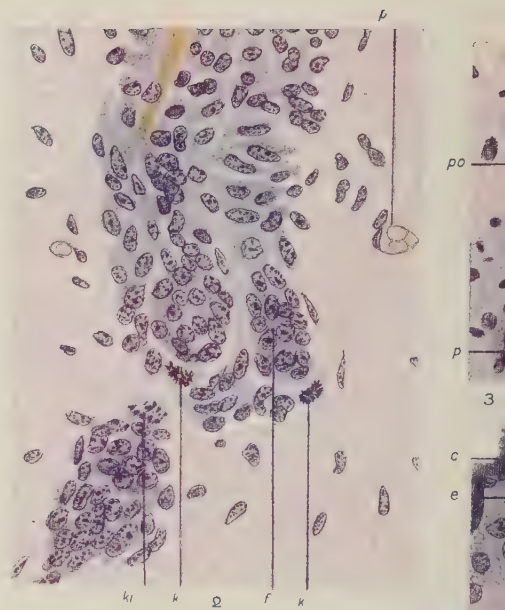
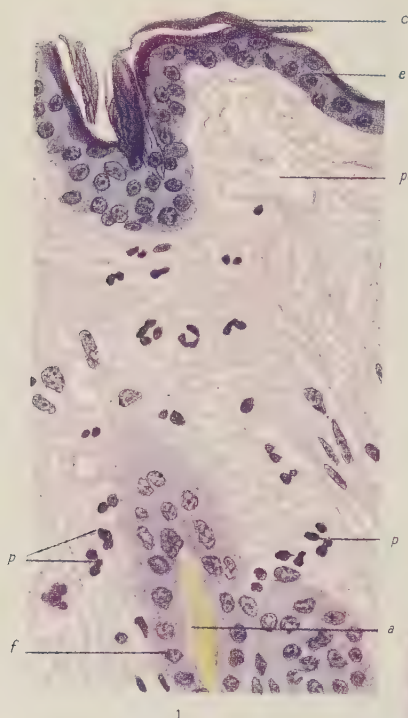
FIG. 10. — *Coupe de foie. Lapin 29-Bf (fig. 6) : ch, cellules hépatiques ; f, foyer vaccinal, avec p, polynucléaire.*

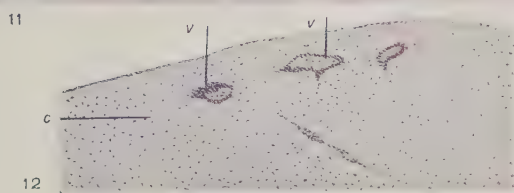
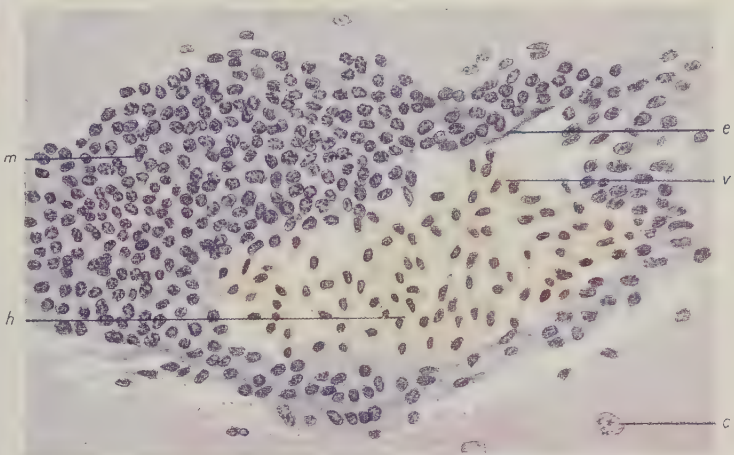
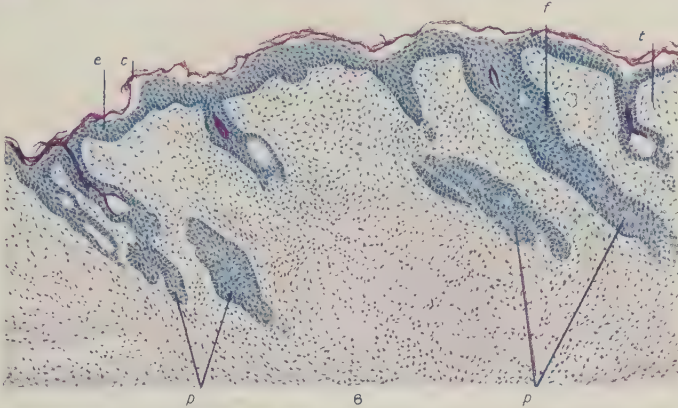
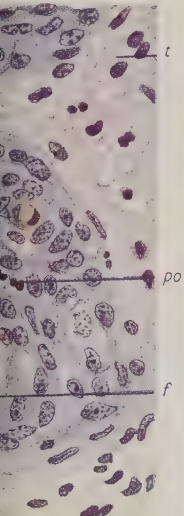
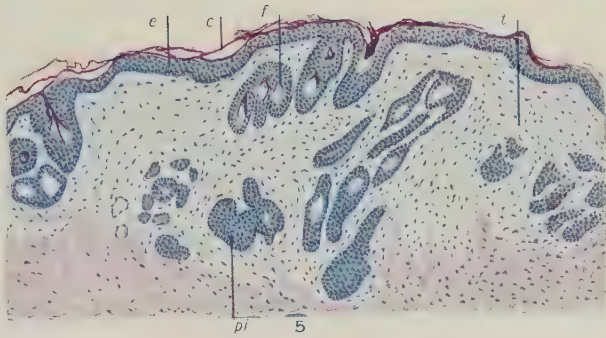
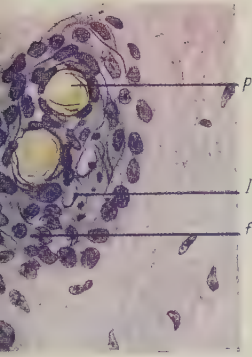
Coloration à l'hématéine-éosine. Gross. : 1/450.

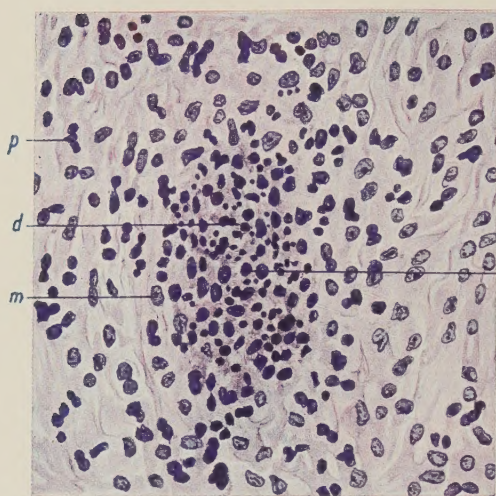
ERRATA

Dans l'article de A. MARIE, *L'Urée dans le sang des animaux*, p. 829, note infrapaginale, avant-dernière ligne, au lieu de : carbonates, lire : carbamates.

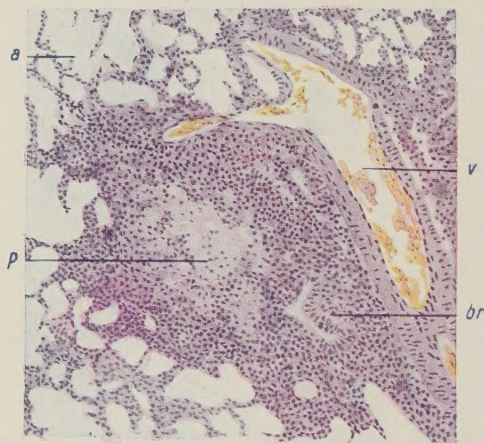
Le Gérant : G. MASSON.



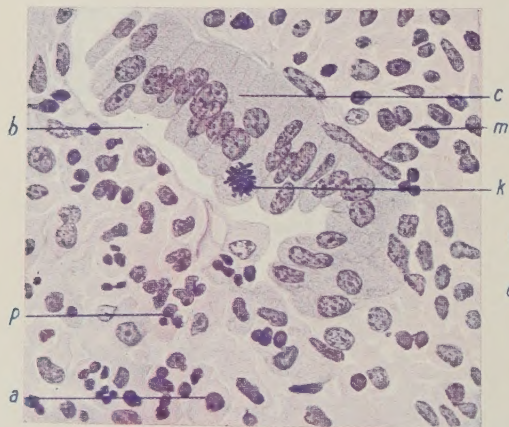




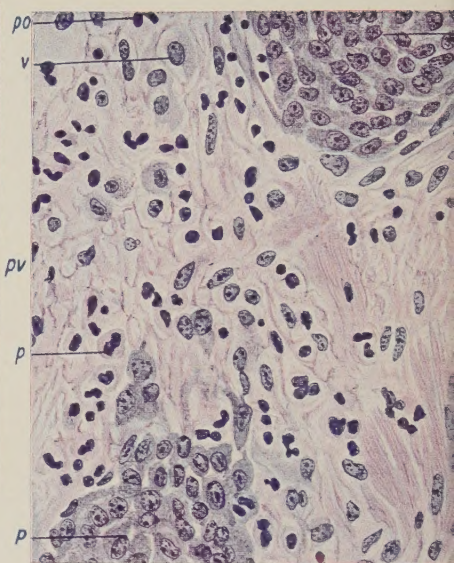
1



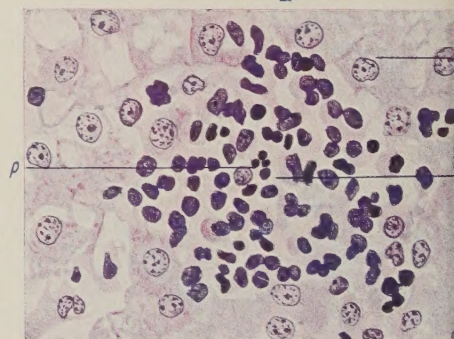
5



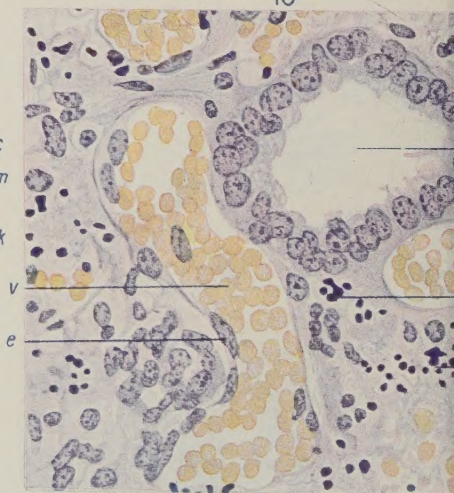
6



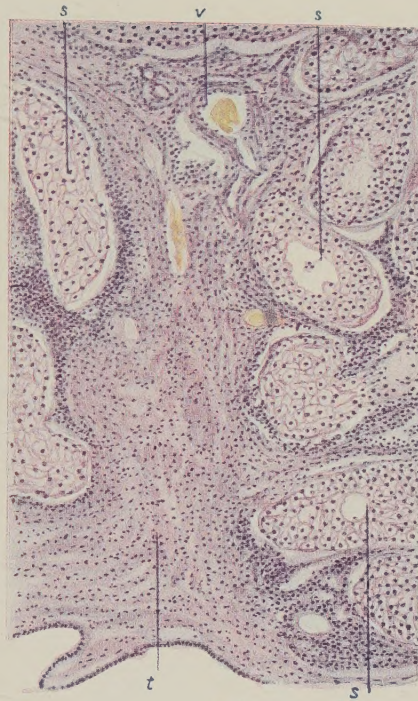
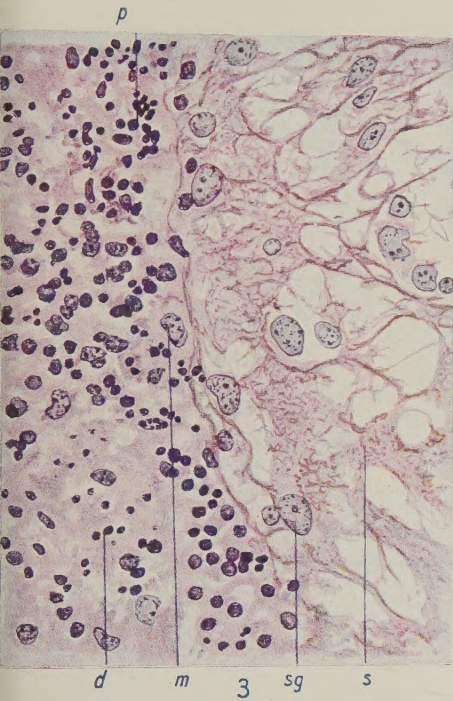
2



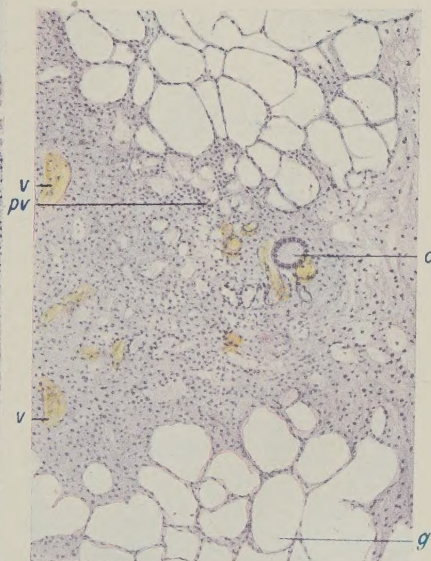
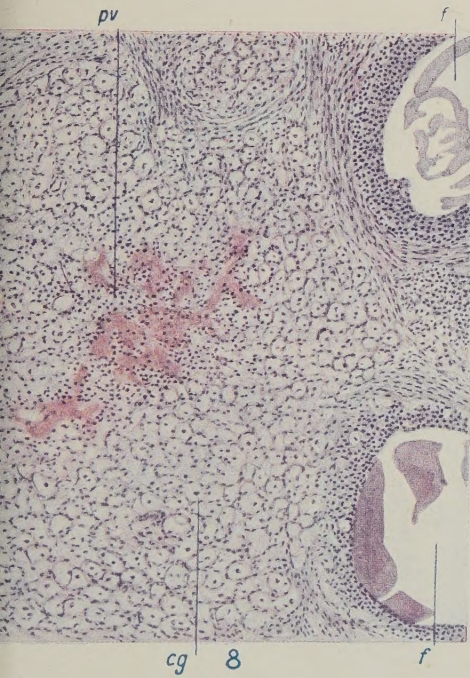
10



7



4



9

C. CONSTANTIN-del.

